

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE Medicina

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Infecciones en trasplante de páncreas-riñón.
Epidemiología, factores de riesgo e impacto en la
función del injerto pancreático a largo plazo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan María Herrero Martínez

Directores

Carlos Juan Lumbreras Bermejo

Luis Carlos Jiménez Romero

José María Aguado García

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**Infecciones en trasplante de páncreas-riñón.
Epidemiología, factores de riesgo e impacto en la
función del injerto pancreático a largo plazo**

Tesis Doctoral

Juan María Herrero Martínez

DIRECTORES DE TESIS

Carlos Juan Lumbreras Bermejo
Luis Carlos Jiménez Romero
José María Aguado García

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**Infecciones en trasplante de páncreas-riñón.
Epidemiología, factores de riesgo e impacto en la
función del injerto pancreático a largo plazo**

Tesis Doctoral

Juan María Herrero Martínez

DIRECTORES DE TESIS

Carlos Juan Lumbreras Bermejo
Luis Carlos Jiménez Romero
José María Aguado García

Madrid, 2017

A mi madre y a mi hermano.

A Ana y a mis hijos Marcos y Juan.

A los que ya no están: a mi padre, a mis abuelos, a Dani.

“Qué bien se está cuando se está bien”.

“Hoy es siempre todavía”.

Antonio Machado.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, debo agradecer a mis directores de tesis su confianza y apoyo, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A mis maestros. Por enseñarme a pensar, a dudar. Gracias por ello a todos y cada uno de los compañeros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Entre ellos, mi gratitud a José María, por darme la oportunidad que ha marcado el rumbo. A Carlos, por apostar por mí y respaldarme en el camino. A Manolo, por su cariño y cercanía.

Al Dr. Alejandro Manrique y al Profesor Carlos Jiménez, por su inestimable ayuda, y a los otros miembros del equipo médico de trasplante, tanto cirujanos generales como nefrólogos, urólogos, endocrinólogos e infectólogos, así como al resto de profesionales que participan en el programa de trasplante, por su dedicación al programa, al paciente. Gracias también a David Lora, del Departamento de Investigación en Epidemiología Clínica del Instituto de Investigación 12 de Octubre por su ayuda en el análisis estadístico.

A mis compañeros, en la medicina, en el Máster y en la vida, que han moldeado mi forma de ser y de ejercer.

Por último, gracias a mi familia. Por estar siempre mostrándome su entusiasmo, su mano y el horizonte. A Ana, como artífice involuntaria de esta tesis, y compañera inigualable de viaje (y al que en su interior viene).

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

ACVA: accidente cerebro-vascular.

ATG: globulina antitimocítica.

AUC: área bajo la curva.

AZA: azatioprina.

BGNF: bacilos Gram negativos no fermentadores.

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

BRC: bacteriemia relacionada con catéter vascular

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*.

cm.: centímetro.

CMV: citomegalovirus.

CV: carga viral.

CyA: Ciclosporina A.

dl: decilitro.

FK: tacrolimus.

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Hb1Ac: hemoglobina glicosilada.

HLA: human leucocyte antigens (antígenos leucocitarios humanos).

HTA: hipertensión arterial.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

IgG: inmunoglobulina G.

IHQ: infección de la herida quirúrgica.

IMC: índice de masa corporal.

IL: interleucina.

IQR: rango intercuartílico.

ITU: infección del tracto urinario.

i.v.: intravenoso.

kg.: kilogramo.

MDR, multirresistente.

mm³: milímetro cúbico.

MMF: micofenolato mofetilo.

NHSN: *National Healthcare Safety Network*.

OR: *odds ratio* (razón de odds).

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

SNC: sistema nervioso central.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAC: tomografía axial computerizada.

TOS: trasplante de órgano sólido.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

UFC: unidades formadoras de colonias.

UI: unidades internacionales.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHS: virus herpes simple.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VVZ: virus varicela-zóster.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-----------|
| 1. RESUMEN/ABSTRACT | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 2.1. INDICACIONES DE TRASPLANTE | 14 |
| 2.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA | 15 |
| 2.3. INMUNOSUPRESIÓN | 16 |
| 2.4. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE | 19 |
| 2.4.1. <i>Complicaciones quirúrgicas no infecciosas</i> | 19 |
| 2.4.2. <i>Complicaciones infecciosas</i> | 21 |
| Factores de riesgo de infección | 21 |
| Tipo de infección | 25 |
| Infecciones por microorganismos multirresistentes | 29 |
| 2.5. RESULTADOS DEL TRASPLANTE | 42 |
| 2.5.1. <i>Trastornos linfoproliferativos postrasplante</i> | 42 |
| 2.5.2. <i>Supervivencia del injerto</i> | 43 |
| 2.5.3. <i>Supervivencia del paciente</i> | 43 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 47 |
| 4. HIPÓTESIS | 51 |
| 5. OBJETIVOS | 55 |
| 5.1. PRINCIPAL | 55 |
| 5.2. SECUNDARIOS | 55 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 59 |
| 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO | 59 |
| 6.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO | 59 |
| 6.3. PERIODO DEL ESTUDIO | 59 |
| 6.4. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LOS DONANTES | 59 |
| 6.4.1. <i>Selección de donantes</i> | 59 |
| 6.4.2. <i>Obtención del injerto</i> | 60 |
| 6.4.3. <i>Preparación del injerto en banco</i> | 62 |
| 6.5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LOS RECEPTORES | 63 |
| 6.5.1. <i>Selección de receptores y protocolo de estudio preoperatorio</i> | 63 |
| 6.5.2. <i>Técnica quirúrgica en el receptor</i> | 64 |
| 6.6. INMUNOSUPRESIÓN | 65 |
| 6.7. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA | 66 |
| 6.8. DEFINICIONES OPERATIVAS | 67 |
| 6.9. VARIABLES | 73 |
| 6.10. RECOGIDA DE LOS DATOS | 77 |
| 6.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 77 |
| 6.11.1. <i>Protección de datos</i> | 77 |
| 6.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 77 |
| 6.12.1. <i>Estadística descriptiva</i> | 77 |
| 6.12.2. <i>Estadística analítica</i> | 78 |
| Análisis univariante | 78 |
| Análisis multivariante | 78 |
| Análisis de supervivencia | 79 |
| 7. RESULTADOS | 83 |
| 7.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES | 83 |
| 7.2. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS NO INFECCIOSAS | 87 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 7.3. | INCIDENCIA, MICROBIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS EPISODIOS DE INFECCIÓN. | 87 |
| 7.3.1. | <i>Infección bacteriana.</i> | 91 |
| 7.3.2. | <i>Infección fúngica.</i> | 96 |
| 7.3.3. | <i>Resistencias a antimicrobianos.</i> | 98 |
| 7.3.4. | <i>Enfermedad por citomegalovirus.</i> | 99 |
| 7.3.5. | <i>Otras infecciones virales y parasitarias.</i> | 104 |
| 7.4. | FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN. | 105 |
| 7.4.1. | <i>Análisis univariante.</i> | 105 |
| | Infección recurrente. | 105 |
| | Infección fúngica. | 106 |
| | Enfermedad por citomegalovirus. | 107 |
| | Infección de la herida quirúrgica. | 109 |
| | Infección del tracto urinario. | 110 |
| 7.4.2. | <i>Análisis multivariante.</i> | 111 |
| 7.5. | INFLUENCIA DEL TIPO DE DRENAJE EXOCRINO DEL INJERTO PANCREÁTICO. | 113 |
| 7.6. | IMPACTO DE LAS INFECCIONES EN LA FUNCIÓN A LARGO PLAZO DEL INJERTO PANCREÁTICO Y EN LA MORTALIDAD. | 116 |
| 8. | DISCUSIÓN | 121 |
| 8.1. | LIMITACIONES DEL ESTUDIO. | 137 |
| 9. | CONCLUSIONES | 143 |
| 10. | BIBLIOGRAFÍA | 147 |
| 11. | ANEXOS | 167 |
| 11.1. | PUBLICACIÓN INDEXADA INTERNACIONAL. | 167 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Factores de riesgo descritos asociados a la infección grave postquirúrgica. | 24 |
| Tabla 2. Factores de riesgo de infección fúngica. | 37 |
| Tabla 3. Variables..... | 76 |
| Tabla 4. Características basales y resultados de los 116 pacientes de la cohorte. | 85 |
| Tabla 5. Aislamientos microbiológicos de las infecciones. | 92 |
| Tabla 6. Microorganismos aislados en infección de la herida quirúrgica. | 93 |
| Tabla 7. Microorganismos aislados en infección del tracto urinario..... | 94 |
| Tabla 8. Microorganismos aislados en bacteriemia relacionada con catéter vascular. .. | 95 |
| Tabla 9. Factores asociados a infección recurrente. Análisis univariante..... | 105 |
| Tabla 10. Factores asociados a infección fúngica. Análisis univariante. | 106 |
| Tabla 11. Factores asociados a enfermedad por CMV. Análisis univariante. | 107 |
| Tabla 12. Factores asociados a infección de la herida quirúrgica. Análisis univariante. | 110 |
| Tabla 13. Factores asociados a infección del tracto urinario. Análisis univariante. | 111 |
| Tabla 14. Factores de riesgo según tipo de infección. Análisis multivariante..... | 112 |
| Tabla 15. Densidades de incidencia de infección bacteriana según tipo de derivación exocrina del páncreas..... | 113 |
| Tabla 16. Impacto de la infección en la función del injerto pancreático a largo plazo. | 116 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Relaciones anatómicas de duodeno y páncreas. | 61 |
| Figura 2. Injerto duodeno-pancreático..... | 62 |
| Figura 3. Reconstrucción arterial del injerto en banco. | 63 |
| Figura 4. Anastomosis del injerto pancreático..... | 65 |
| Figura 5. Derivación del injerto según año de trasplante..... | 84 |
| Figura 6. Fármaco inmunosupresor antimetabolito a los 10 días postrasplante..... | 86 |
| Figura 7. Epidemiología según tipo de infección..... | 88 |
| Figura 8. Incidencia de infección según tipo de patógeno..... | 89 |
| Figura 9. Densidad de incidencia (número de eventos/1000 días de trasplante) de las diferentes infecciones según tiempo desde el trasplante. | 90 |
| Figura 10. Densidad de incidencia (número de eventos/1000 días de trasplante) según tipo de infección y tiempo desde el trasplante..... | 91 |
| Figura 11. Microorganismos aislados en infecciones de la herida quirúrgica. | 93 |
| Figura 12. Microorganismos aislados en infecciones del tracto urinario..... | 94 |
| Figura 13. Microorganismos aislados en bacteriemias relacionadas con catéter vascular. | 95 |
| Figura 14. Infección por <i>Clostridium difficile</i> según tiempo desde el trasplante..... | 96 |
| Figura 15. Curva de supervivencia hasta la primera infección fúngica. | 97 |
| Figura 16. Microorganismos resistentes y <i>Candida</i> resistente o con sensibilidad reducida a azoles. | 99 |
| Figura 17. Enfermedad por citomegalovirus según tiempo transcurrido desde el trasplante..... | 100 |
| Figura 18. Incidencia de enfermedad por citomegalovirus según serología pretrasplante y tipo de profilaxis. | 101 |
| Figura 19. Curva de supervivencia de enfermedad por CMV según tipo de profilaxis. | 102 |
| Figura 20. Densidad de incidencia de enfermedad por CMV según tipo y tiempo al trasplante..... | 103 |
| Figura 21. Incidencia de enfermedad por CMV según año de trasplante. | 104 |

| | |
|--|-----|
| Figura 22. Curva de supervivencia de enfermedad por CMV según administración previa de bolos de esteroides. | 109 |
| Figura 23. Curvas de densidad de incidencia de infección bacteriana según el tipo de derivación exocrina del páncreas. | 114 |
| Figura 24. Curvas de supervivencia hasta primer episodio de infección del tracto urinario según tipo de derivación exocrina del páncreas..... | 115 |

1. RESUMEN

1. RESUMEN.

Título:

Infecciones en trasplante de páncreas-riñón. Epidemiología, factores de riesgo e impacto en la función del injerto pancreático a largo plazo.

Introducción:

El trasplante combinado de páncreas-riñón es en la actualidad considerado como una opción terapéutica para pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal. La mejora progresiva en los resultados del trasplante de páncreas es consecuencia del avance en las técnicas quirúrgicas, las terapias inmunosupresoras, y el uso apropiado de los antimicrobianos. Sin embargo, y a pesar de tales avances, la infección continua siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de páncreas, aumentando los costes y teniendo un impacto negativo en la función del injerto y en la supervivencia del paciente.

A diferencia de lo que sucede con otros tipos de trasplante, la información relativa a las complicaciones infecciosas después de un trasplante de páncreas-riñón es escasa y controvertida. La mayoría de los estudios publicados se centran en tipos específicos de infección o en complicaciones infecciosas a corto plazo, siendo aún escasos aquellos estudios con un número suficiente de receptores y un largo seguimiento que analicen este aspecto con profundidad. Como consecuencia, no existe un estándar de cuidado en cuanto a la prevención y manejo de las complicaciones infecciosas en el trasplante pancreático, y todavía existen importantes cuestiones que deben ser respondidas en cuanto al impacto de las complicaciones infecciosas en este tipo de trasplante.

Objetivos:

El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología y las características microbiológicas de las infecciones graves tras un trasplante de páncreas-riñón, así como analizar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones, y el impacto de éstas en la función del injerto pancreático a largo plazo.

Material y métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico de todos los pacientes consecutivos de la cohorte que recibieron un trasplante de páncreas en nuestro centro entre marzo de 1995 y septiembre de 2008. Fueron excluidos los pacientes que recibieron un trasplante de páncreas como parte de un trasplante multivisceral (con la excepción del trasplante renal). Todos los pacientes fueron seguidos hasta abril de 2010 o hasta su fallecimiento o pérdida del injerto pancreático.

Se recogieron de manera exhaustiva variables relativas tanto al donante como al receptor. Fueron asimismo registrados múltiples datos tanto microbiológicos, como relativos al tiempo de aparición, tipo y localización de cada episodio de infección.

El trasplante pancreático se realizó de acuerdo a técnicas quirúrgicas bien consolidadas y aceptadas. El drenaje de la secreción exocrina del páncreas fue llevado a cabo mediante el empleo de una derivación vesical o entérica. La terapia inmunosupresora de inducción incluía cuádruple terapia, con inducción con globulina antitimocítica, tacrolimus, azatioprina o micofenolato, y esteroides.

Se definió infección grave a aquella que requirió el empleo de tratamiento antimicrobiano sistémico y al menos 24 horas de ingreso hospitalario. Se definió como infección recurrente cuando el paciente presentó más de dos episodios de infección. Se emplearon los criterios para las distintas definiciones de infección de los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN)*. La bacteriuria asintomática, fuera o no tratada, y los episodios de viremia asintomática por CMV fueron, sin embargo, expresamente excluidos.

Resultados:

Se realizaron 128 trasplantes de páncreas, de los cuales ocho fueron excluidos al tratarse de trasplantes multiviscerales. Se analizaron por lo tanto finalmente 116 trasplantes de páncreas-riñón en 111 pacientes (109 trasplantes simultáneos de páncreas-riñón, y siete trasplantes de páncreas en pacientes con trasplante renal previo). La media y mediana de seguimiento fue de 1594 días, y 1492 días respectivamente (rango intercuartílico 743 a 2213).

En cuanto al tipo de drenaje exocrino, 58 trasplantes fueron realizados empleando una derivación a vejiga mientras que en los 58 pacientes restantes se realizaron con derivación entérica.

De manera global, hubo 248 episodios de infección en 94 (81%) de los receptores de trasplante, de los que 44 (38% de los receptores) desarrollaron infección recurrente. Aquellos receptores con infección recurrente tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada que los pacientes con un único episodio de infección (22 *versus* 30 días; $p<0,001$).

La incidencia de las infecciones bacteriana y fúngica fue mayor durante el primer mes postrasplante, mientras que la enfermedad por CMV fue más frecuente entre el primer y el tercer mes después del mismo. Todos los tipos de infección fueron más frecuentes de manera precoz tras la cirugía, con una descenso marcado pasado el primer mes tras el trasplante. Sin embargo, hubo un segundo pico de infecciones del tracto urinario entre el tercer y el sexto mes después de la cirugía.

Atendiendo a los aislamientos microbiológicos, las infecciones bacterianas supusieron 208 episodios de infección. La infección del tracto urinario fue el tipo más frecuente de infección bacteriana, apareciendo en el 42% de los pacientes, seguido por la infección de la herida quirúrgica, que se dio en el 38% de los receptores, y de la bacteriemia asociada a catéter vascular que ocurrió en 27 ocasiones. Las infecciones polimicrobianas se documentaron en 39 casos, la mayoría (35 de 39) en infecciones de la herida quirúrgica. El 12 % de las bacterias aisladas mostraron en el antibiograma resistencia a la antibioterapia empleada en la profilaxis. Se produjeron 16 episodios de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en 15 pacientes (13%). Asimismo hubo dos casos de tuberculosis. Se diagnosticaron 40 episodios de infección fúngica en 32 pacientes (28%). Se aisló *Candida* en 37 episodios, mientras que *Aspergillus* fue el agente etiológico en 2, y *Mucor* lo fue en el episodio restante. La infección de la herida quirúrgica fue el tipo más frecuente de infección fúngica (31 episodios), causado por *Candida* (en 30) y *Aspergillus* (1), seguida de la infección del tracto urinario (4 episodios causados todos ellos por *Candida spp.*). Hubo tres episodios de candidemia relacionada con catéter vascular y 2 casos de infección fúngica invasiva pulmonar (*Aspergillus* y *Mucor*, un caso cada uno). En todos los casos de infección de la herida quirúrgica con aislamiento de *Candida*, el hongo fue aislado junto a bacterias como parte de una flora polimicrobiana.

Diez episodios de infección por *Candida* (27%) fueron causados por *C. krusei* o *C. glabrata*. No se produjo ningún episodio de neumonía por *P. jirovecii* durante el

seguimiento. Se diagnosticó enfermedad por CMV en 20 pacientes (17%). Ocho de los 30 (27%) receptores seronegativos para CMV que recibieron un injerto de donante seropositivo tuvieron enfermedad primaria, mientras que entre los 79 receptores seropositivos hubo 12 episodios de enfermedad por CMV (15%). En cuanto al tipo de enfermedad por CMV, 11 de los 20 pacientes tuvieron afectación visceral, mientras que en los otros 9 el diagnóstico fue de síndrome viral. No se registró ningún caso de desorden linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein-Barr.

En el estudio de factores de riesgo para el desarrollo de los diferentes tipos de infección, en el análisis multivariante se identificó que la necesidad de una reintervención quirúrgica (OR 3,1; IC 95%: 1,1–8,6, $p=0,027$) y el empleo de bolos de esteroides (OR 5,4; IC 95%: 1,2–25,1, $p=0,030$) estuvieron asociados con el desarrollo de infección. Adicionalmente, la evidencia de enfermedad arterial periférica pretrasplante (OR 6,3; IC 95%: 1,2–33,1, $p=0,029$), un tiempo de isquemia fría más prolongado (OR 1,3; IC 95%: 1,1–1,7 por cada hora, $p=0,026$) y un requerimiento transfusional (OR 3,5; IC 95%: 1,2–9,9, $p=0,017$) estuvieron asociados con el desarrollo de infección fúngica. La serodiscordancia para citomegalovirus (donante IgG positivo, receptor negativo) estuvo independientemente relacionada con la enfermedad por CMV (OR 4,0; IC 95%: 1,2–13,5, $p=0,025$), y el sexo femenino (OR 0,4; IC 95%: 0,2–0,9, $p=0,033$) y la derivación vesical de la secreción exocrina del páncreas (OR protector para la derivación entérica 0,4; IC 95%: 0,2–0,9, $p=0,034$) estuvieron asociados con la infección del tracto urinario.

Globalmente, y atendiendo al número de episodios, la derivación exocrina a vejiga estuvo asociada a una mayor incidencia de infección que la derivación entérica (densidad de incidencia 1,3 *versus* 0,95/1000 días de trasplante; $p=0,027$), debido a una incidencia significativamente mayor de infecciones del tracto urinario (0,61 *versus* 0,28/1000 días de trasplante; $p=0,001$), mientras que la incidencia de infección de la herida quirúrgica fue similar.

Finalmente, se analizó el impacto de las infecciones en la función del injerto pancreático a largo plazo. Al final del seguimiento, 29 pacientes (25%), desarrollaron disfunción grave del injerto pancreático. La infección fúngica (OR 8,4; IC 95%: 1,9–37,0, $p=0,005$), el rechazo agudo (OR 15,6; IC 95%: 2,8–86,9, $p=0,002$) y la trombosis

del injerto (OR 142; IC 95%: 21,3–955, $p=0,0005$) se asociaron de manera independiente con esta disfunción grave del injerto pancreático.

Seis pacientes (5,1%) fallecieron, tres de ellos debido a una infección (uno por neumonía por *Pseudomonas*, otro por pancreatitis necrosante por *Aspergillus*, y otro por una infección de la herida quirúrgica por *Enterobacter cloacae* y *Candida glabrata*).

Conclusiones:

La infección fue una causa muy frecuente de morbilidad y la primera causa de mortalidad precoz en el receptor de un trasplante de páncreas. Las densidades de incidencia fueron muy diferentes en función del tipo de infección y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Las infecciones bacteriana y fúngica fueron más frecuentes durante el primer mes tras la cirugía, mientras que la enfermedad por CMV fue más frecuente entre el primer y el tercer mes. Sin embargo, existió un segundo aumento del número de infecciones del tracto urinario en el periodo que comprende desde el tercer al sexto mes postrasplante.

Los receptores de un trasplante de páncreas-riñón con mayor riesgo de desarrollar una infección grave fueron los que presentaron enfermedad arterial periférica en el pretrasplante, serodiscordancia para CMV (donante positivo, receptor negativo), un tiempo más prolongado de isquemia fría del injerto, o aquellos que requirieron la administración de dosis altas de esteroides por rechazo agudo del injerto, o una reintervención quirúrgica.

El drenaje vesical conllevó un mayor riesgo de infección grave con respecto a la derivación entérica, a expensas de una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario.

Entre las distintas complicaciones infecciosas, la infección fúngica invasiva se asoció con disfunción grave del injerto pancreático.

ABSTRACT.

Title:

Epidemiology, risk factors and impact on long-term graft function of infection in pancreas-kidney transplantation.

Introduction:

Combined pancreas and kidney transplantation (PKT) is now considered to be an accepted therapeutic option for patients with diabetes and end-stage renal failure. The increasing success of pancreas transplantation is the result of better surgical techniques, immunosuppressive therapies, and the rational use of antimicrobials. However, and despite such advances, infection remains a major cause of morbidity and mortality after PKT, increasing costs and having a negative impact on graft and patient survival.

In contrast to what occurs with other types of transplants, information regarding infectious complications following pancreas transplantation is scant and controversial. Most published studies have focused on specific types of infections or short-term infectious complications, but comprehensive reports involving enough recipients with an adequate follow up are scarce. As a consequence, there is not an infection-related standard of care following pancreas transplantation, and important questions remain to be answered regarding the impact of infection on this type of transplant.

Aims:

The aim of our study was to describe the epidemiology and microbiological characteristics of severe infections following PKT, as well as to analyse the risk factors associated with infection and its impact on long-term pancreatic graft function.

Material and Methods:

We performed a retrospective chart review of the entire cohort of consecutive patients who underwent pancreatic transplantation in our institution from March 1995 to September 2008. We excluded patients who underwent pancreas transplantation as a

part of a multivisceral transplant (with the exception of kidney transplants). All patients were followed-up to April 2010 or until they died or lost the pancreatic graft.

Variables related to donors and recipients were extensively reviewed. Data about microbiology, timing and site of each episode of infection were also collected.

Pancreas transplantation was performed following standard techniques. Drainage of the exocrine pancreatic secretions was carried out using bladder drainage or enteric drainage. Induction immunosuppression therapy included quadruple therapy with antithymocyte globulin (ATG) induction, tacrolimus azathioprine or mycophenolate mofetil, and steroids.

Severe infections were defined as those that needed systemic antibiotic therapy and required at least 24 hours of hospital admission. Recurrent infection was defined as two or more episodes of infection in the same patient. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN) criteria for infection definitions were used. Asymptomatic bacteriuria and asymptomatic episodes of CMV viraemia were specifically excluded from the analysis.

Results:

Among 128 pancreas transplants performed, eight patients were excluded, so we finally analysed 116 pancreas-kidney transplants in 111 patients (109 simultaneous kidney-pancreas transplantations, and seven pancreas transplants in patients with previous kidney transplantation). Mean/median follow-up was 1594 days and 1492 days (IQR 743-2213), respectively. Regarding the type of exocrine drainage, 58 transplants were performed using bladder drainage while in the remaining 58 the drainage was enteric.

Overall, 248 infections occurred in ninety-four (81%) transplant recipients, with 44 (38% of recipients) developing recurrent infection. Recipients with recurrent infection had a longer hospital stay than patients with single infection (22 vs. 30 days; $p < 0.001$).

Incidence of bacterial and fungal infections was greater during the first month, while CMV disease was more frequent between the first and the third month following transplantation. All types of infection were more frequent early after surgery, with a sharp decrease at the end of the first month following transplantation. However, there was a second peak of urinary tract infections in the period from the third to the sixth month after surgery.

Attending to microbiological isolates, bacteria accounted for 208 episodes of infection. Urinary tract infection was the most common type of bacterial infection, appearing in 42% of the patients, followed by surgical site infection, which occurred in 38% of the recipients, and catheter-related bloodstream infections, which accounted for 27 episodes of bacterial infection. Polymicrobial infections occurred in 39 cases, mostly (35/39) related to surgical site infection. Resistance to prophylactic antibiotics was present in 12% of bacterial isolates. Sixteen episodes of *C. difficile*-associated diarrhoea were found in 15 patients (13%). Additionally, there were two cases of tuberculosis. Forty episodes of fungal infections occurred in 32 patients (28%). *Candida* was isolated in 37 episodes, while *Aspergillus* occurred in two and *Mucor* occurred in the remaining episode. Surgical site infection was the most common type of fungal infection (31 episodes) caused by *Candida* (30) and *Aspergillus* (1), followed by urinary tract infection (4 episodes) caused by *Candida*, three catheter-related candidaemia and two cases of pulmonary fungal infection (*Aspergillus* and *Mucor* one case each). In all cases of *Candida*-related surgical site infection, fungi were isolated together with bacteria as a part of polymicrobial flora. Ten episodes of *Candida* infection (27%) were caused by *C. krusei* or *C. glabrata*. No episode of *P. jirovecii* pneumonia occurred during the follow-up. CMV disease was diagnosed in 20 patients (17%). Primary CMV disease occurred in 8/30 (27%) while 12 episodes of CMV disease occurred among 79 seropositive recipients (15%). Visceral CMV disease appeared in 11/20, and viral syndrome in nine patients. No case of Epstein-Barr-related post-transplant lymphoproliferative disorder was recorded.

In the study of risk factors for the development of the different types of infection following pancreas transplantation, the multivariate analysis identified that surgical re-intervention (OR 3.1; 95% CI: 1.1–8.6, $p=0.027$) and the use of steroid pulses (OR 5.4; 95% CI: 1.2–25.1, $p=0.030$) were associated with the development of infection. Additionally, pre-transplant evidence of peripheral artery disease (PAD) (OR 6.3; 95% CI: 1.2–33.1, $p=0.029$), a longer cold ischaemia time (OR 1.3; 95% CI: 1.1–1.7 per each hour, $p=0.026$) and high transfusional requirements (OR 3.5; 95% CI: 1.2–9.9, $p=0.017$) were associated with the development of fungal infection. Cytomegalovirus mismatch (donor seropositive/recipient seronegative) was independently related to CMV disease (OR 4.0; 95% CI: 1.2–13.5, $p=0.025$), and female sex (OR 0.4; 95% CI: 0.2–0.9, $p=0.033$) and bladder drainage of the exocrine pancreas were associated with urinary tract infection (OR for enteric drainage 0.4; 95% CI 0.2–0.9, $p=0.034$).

Overall, exocrine bladder drainage was associated with a higher incidence of infection than enteric drainage (incidence density 1.3 vs 0.95/1000 transplant days; $p=0.027$) due to a significantly higher incidence of urinary tract infections (0.61 vs 0.28/1000 transplant days; $p=0.001$), while the incidence of surgical site infection was similar.

Finally, we analysed the impact of infection on long-term pancreatic function and mortality. At the end of follow-up, 29 patients (25%) had developed severe pancreatic graft dysfunction. Fungal infection (OR 8.4; 95% CI: 1.9–37.0, $p=0.005$), acute rejection (OR 15.6; 95% CI: 2.8–86.9, $p=0.002$) and graft thrombosis (OR 142; 95% CI: 21.3–955, $p=0.0005$) were independently associated with this severe graft dysfunction.

Six patients (5.1%) died, three of them due to infection (*Pseudomonas pneumonia*, *Aspergillus* necrotizing pancreatitis and *Enterobacter cloacae* and *Candida glabrata* surgical site infection).

Conclusions:

Infection was a frequent cause of morbidity and the leading cause of early mortality in pancreas transplant recipients. Incidence densities were very different depending on the type of infection and the time elapsed since the transplant. Incidence of bacterial and fungal infections was greater during the first month, while CMV disease was more frequent between the first and the third month following transplantation. All types of infection were more frequent early after surgery, with a sharp decrease at the end of the first month following transplantation. However, there was a second peak of urinary tract infections in the period from the third to the sixth month after surgery.

Our study identifies a subset of patients with a significantly higher risk of developing severe infections. Pancreas-kidney transplant receptors with a higher risk of developing a severe infection after transplant were those with pre-transplant evidence of peripheral artery disease, CMV mismatch (donor seropositive/recipient seronegative), with a longer cold ischaemia time, or who needed the use of steroid pulses by acute rejection, or a surgical reintervention.

Overall, exocrine bladder drainage was associated with a higher incidence of infection than enteric drainage, due to a significantly higher incidence of urinary tract infections.

Among infection complications, fungal infection was an independent risk factor for the development of severe pancreatic graft dysfunction.

2. INTRODUCCIÓN

2.INTRODUCCIÓN

El primer trasplante de páncreas aislado fue realizado por Hedon en 1892, en un modelo experimental animal para la prevención del desarrollo de diabetes en un perro. El descubrimiento de la insulina ocurrió en 1922, pero no fue hasta 1966 (1) cuando se realizó el primer trasplante de páncreas (simultáneo de páncreas-riñón) en humanos en la Universidad de Minnesota. Los resultados iniciales fueron malos, con bajas tasas de éxito y elevada morbi-mortalidad (2). La supervivencia del injerto al año en 1980 era tan solo del 21%.

Afortunadamente, estos resultados han mejorado mucho a lo largo de las últimas dos décadas. En la actualidad y gracias a las mejoras de la técnica quirúrgica, los nuevos esquemas en inmunosupresión y la prevención frente a las distintas infecciones, el trasplante combinado de páncreas y riñón es considerado una opción de primera línea para pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada (3, 4).

El trasplante de páncreas es capaz de normalizar la glucemia y mejorar la calidad de vida en pacientes bien seleccionados (5). Este control glucémico mejora la función endotelial, reduce los cambios microvasculares neuropáticos y provoca asimismo una menor mortalidad de causa cardiovascular, si bien no así la mortalidad global por cualquier causa, en comparación con el trasplante renal aislado de donante vivo (6-8).

En nuestros días se realizan más de 1000 trasplantes de páncreas anuales en el mundo, siendo el trasplante simultáneo de páncreas-riñón el más frecuente (9). En España el primer trasplante de páncreas se realizó en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona en 1983, y desde entonces se han realizado más de 1600 trasplantes. El primer trasplante en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid se realizó en marzo de 1995 (10). Anualmente se realizan en España entre 80 y 100 trasplantes pancreáticos según datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT) (11).

La mayoría de trasplantes de páncreas se realizan en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, si bien son cada vez más el número de pacientes con diabetes tipo 2 a los que se les indica trasplante con unos resultados similares en cuanto a la supervivencia del injerto y mortalidad (12).

2.1.Indicaciones de trasplante.

La mayoría de los cerca de 50.000 trasplantes de páncreas realizados hasta la fecha se han realizado en Estados Unidos (2, 3). Tanto allí como en Europa la modalidad más frecuente de trasplante pancreático es el trasplante simultáneo de páncreas-riñón, seguido del trasplante de páncreas posterior a un trasplante renal funcionante.

La mayoría de los trasplantes de páncreas se realizan a pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica recibiendo por lo tanto ambos órganos, bien a la vez (trasplante simultáneo de páncreas-riñón -TPRS) o de manera secuencial (páncreas después de riñón -PDR). De forma muy rara, al menos en España, se realiza el trasplante de páncreas aislado (PA) en pacientes con función renal conservada, cuando existe un muy difícil control diabético, con fluctuaciones importantes de la glucemia, hipoglucemias no percibidas, reacciones a la insulina o episodios recurrentes de cetoacidosis.

El trasplante simultáneo de páncreas y riñón tiene la ventaja de ser realizado en el mismo procedimiento, proviniendo ambos órganos del mismo donante. Dado que en numerosas ocasiones el rechazo pancreático se produce en tándem con el renal, se facilita el diagnóstico del mismo, puesto que el diagnóstico del rechazo renal es más sensible, más precoz, y más fácil de detectar.

La elección de las distintas posibilidades de trasplante dependerá también de la disponibilidad de donantes y los tiempos en lista de espera. Con muy pequeñas modificaciones entre centros, las distintas indicaciones podrán asemejarse a las que exponemos a continuación, según el protocolo del Hospital Universitario 12 de Octubre (13). El caso de trasplante simultáneo se indica en diabéticos tipo 1 o 2 con nefropatía terminal (en diálisis) o preterminal ($\text{ClCr} < 40 \text{ ml/min}$) con neuropatía y/o retinopatía grave. El trasplante pancreático aislado se selecciona para aquellos receptores diabéticos en tratamiento insulínico con nivel de péptido C $< 0,2 \text{ ng/ml}$ tras prueba de estímulo, aquellos con más de 10 años de evolución o una edad de comienzo de la diabetes menor de los 35 años. Debe cumplir además uno de los siguientes criterios: 1). Nefropatía diabética con proteinuria entre 150 mg. y 3 g/día y aclaramiento de creatinina $> 60 \text{ ml/min}$. Si éste fuera $< 40 \text{ ml/min}$, se realizaría un TPRS. Entre 40-60 ml/min se trataría con CyA o tacrolimus hasta alcanzar niveles terapéuticos y se vería la repercusión sobre el aclaramiento de creatinina: si desciende por debajo de 40 ml/min, se indicaría de

nuevo un trasplante simultáneo de ambos órganos. 2). Neuropatía autonómica. 3). Diabetes lábil o fallo de la insulino terapia; y en los que se demuestre reserva cardíaca suficiente. El trasplante de páncreas después del renal se reserva para los que teniendo glucemia inestable y tendencia al desarrollo de complicaciones metadiabéticas hayan presentado pocos o ningún episodio de rechazo del injerto renal.

2.2.Técnica quirúrgica.

En aras a un mejor entendimiento de las posibles complicaciones infecciosas (principalmente las de la herida quirúrgica y urinarias) es útil recordar, brevemente, las distintas técnicas quirúrgicas de extracción e implante empleadas en el trasplante de páncreas.

Previamente a la extracción de órganos, la estabilización del potencial donante es un punto clave. Desde el punto de vista hemodinámico se debe intentar controlar la hipotensión (con la consiguiente hipoperfusión de los órganos). Se debe administrar una infusión de líquidos suficiente para mantener la función renal y la diuresis, si bien ésta no debe ser excesiva puesto que podría producir edema pancreático.

En el caso de traumatismo craneoencefálico como causa de la muerte cerebral, se debe, asimismo, manejar la poliuria bien debida a diuresis osmótica por empleo previo de manitol o secundaria a diabetes insípida, incluyendo el uso de vasopresina en caso de aparición.

Como se describirá más adelante, la técnica empleada en los pacientes de la cohorte, los órganos del donante se extraen en bloque. El injerto segmentario de cuerpo y cola rara vez se utiliza, a excepción de cuando se realiza un trasplante de donante vivo, técnica ocasionalmente llevada a cabo en el Hospital de la Universidad de Minnesota. Aunque no hay una clara evidencia de su efectividad, muchos centros emplean una solución antibiótica para disminuir la contaminación del segmento duodenal. En la preparación del injerto en banco, una vez separado el páncreas del bazo, se deben ligar bien todos los vasos. El páncreas debe ser manejado muy cuidadosamente, pues tanto la hemorragia y hematomas, como episodios de pancreatitis posteriores pueden favorecer las complicaciones infecciosas intraabdominales del lecho quirúrgico (14).

En el receptor, una vez realizada la laparotomía, ambos órganos se localizan intraperitonealmente, por lo que será en este espacio anatómico donde van a aparecer las infecciones de órgano/espacio. Habitualmente el injerto pancreático se aloja en la fosa ilíaca derecha anastomosando la circulación arterial del injerto con la arteria ilíaca y la venosa con la vena ilíaca (derivación endocrina sistémica) que puede, sin embargo, ser también anastomosada a la vena mesentérica superior con una derivación endocrina más fisiológica a la circulación portal y disminuyendo así la hiperinsulinemia periférica (15).

En cuanto a la derivación exocrina han sido numerosos los cambios en su localización a lo largo de la historia del trasplante del páncreas desde el implante inicial de un injerto segmentario con conducto de Wirsung ocluido (3, 4). La derivación exocrina del páncreas se realiza en la actualidad bien a vejiga (derivación duodeno-vesical) o bien a intestino delgado (duodeno-entérica) principalmente. Ésta última es en nuestros días la más empleada. Resulta más fisiológica, si bien en el caso de una dehiscencia de la anastomosis las consecuencias pueden ser más graves. La derivación vesical permite una más fácil monitorización del rechazo mediante la medición seriada de la amilasuria, pero por contra puede resultar en un mayor tasa de complicaciones urinarias, alteraciones hidroelectrolíticas (como acidosis metabólica), pancreatitis del injerto por reflujo urinario y, con frecuencia, estas complicaciones terminan obligando a una reintervención quirúrgica para reconvertir la derivación de la secreción exocrina a entérica (16).

2.3. Inmunosupresión

Como en el resto de trasplantes de órgano sólido, los esquemas de inmunosupresión han sufrido importantes cambios y mejoras desde el inicio de los mismos. En los primeros trasplantes realizados a finales de los años 60 la inmunosupresión empleada era una combinación de esteroides y azatioprina. Fue en 1981 cuando se introdujo la globulina antitimocítica equina como terapia de inducción. Poco tiempo después se añadiría la ciclosporina, y ya en 1986 el muromonab (OKT3). Es a mediados de los 90 (coincidente con el inicio del programa y primer paciente trasplantado en el Hospital 12 de Octubre de páncreas-riñón), cuando se inicia la utilización de tacrolimus, y posteriormente ciclosporina neoral y micofenolato mofetilo.

Más recientemente, se ha aprobado el uso de otros monoclonales como el basiliximab, la globulina antitimocítica de conejo (ATG), la rapamicina oral y el alemtuzumab.

Aunque las pautas de inmunosupresión pueden variar entre centros (12), las nuevas combinaciones de terapias inmunosupresoras consiguen tasas de rechazo al año tan reducidas como del 5-20% (17).

La aparición de rechazo del injerto es más frecuente durante los primeros meses tras la cirugía, produciéndose posteriormente, en la mayor parte de los casos, una progresiva tolerancia por parte del sistema inmunológico del receptor. Es consecuencia de fenómenos tanto aloinmunes como autoinmunes (17). Existe un mayor riesgo de rechazo del injerto en el trasplante de páncreas aislado que en el de páncreas y riñón simultáneo o en el trasplante de páncreas después de riñón (4).

El injerto pancreático se considera como altamente inmunogénico, probablemente en relación con la riqueza en tejido linfoide del bloque duodenopancreático que se coloca en el receptor. Este hecho, obliga a utilizar, en general, regímenes de inmunosupresión más potentes de los utilizados en el trasplante renal aislado o en el trasplante de hígado (4, 18).

La mayor parte de los grupos emplean una terapia inmunosupresora de “inducción” en los primeros días tras la colocación del injerto. En la actualidad (5, 19), ese tratamiento de inducción se realiza mayoritariamente mediante el empleo de terapias deplecionantes de linfocitos (ATG o alemtuzumab (20)), y con menor frecuencia mediante el uso de antagonistas del receptor de la interleucina 2 (IL-2), siendo infrecuente el no utilizar ninguna terapia de inducción.

En cuanto a la terapia de mantenimiento y a pesar de la conocida toxicidad del tacrolimus en las células beta pancreáticas, la combinación del mismo con micofenolato se ha impuesto como el tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes. En los últimos cinco años, no ha habido cambios sustanciales en cuanto al manejo: en torno al 90% de los receptores recibieron tacrolimus y micofenolato como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento (12).

Mayor controversia existe con respecto al empleo de esteroides, sus dosis y la rapidez con las que éstas deben disminuirse (“*tapering*”), dado el conocido efecto “diabetógeno” de estos fármacos. Tras un descenso progresivo en su utilización durante

la pasada década, en el año 2007 se emplearon esquemas libres de esteroides hasta en un 40% de los trasplantes reportados en el informe del *Organ Procurement and Transplantation Network* y el *Scientific Registry of Transplant Recipients* americanos. Sin embargo, posteriormente se ha vuelto a incrementar el empleo de esteroides, con más del 65% de los pacientes bajo tratamiento esteroideo desde el inicio y hasta casi tres de cada cuatro pacientes empleando esteroides como parte del tratamiento de mantenimiento al año del trasplante en la actualidad (12, 19).

Una reciente revisión de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* encontró únicamente tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre este controvertido tema, sin poder concluir acerca de una mayor o menor eficacia y seguridad de las pautas libres o no de esteroides en receptores de trasplante renal o reno-pancreático. En el único estudio aleatorizado que comparaba la retirada frente a al mantenimiento de los mismos entre las 4 y 8 semanas tras el trasplante y en el que se registraron las complicaciones infecciosas (21), la incidencia de infecciones del tracto urinario fue menor en el grupo sin esteroides (1 estudio, 50 pacientes: RR 0,41; IC95% 0,26 a 0,66). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la infección por CMV (RR 1,00; IC95% 0,007 a 15,12) o a infecciones del tracto respiratorio (RR 6,00; IC95% 0,78 a 46,29).

Se identificaron asimismo 13 estudios observacionales de cohortes y un ECA que comparaba tacrolimus frente a ciclosporina. En general mostraban beneficio, con una menor hemoglobina glicosilada y un menor riesgo de infección por el virus BK y de enfermedad por CMV sin incrementar el riesgo de rechazo, en los pacientes que no recibían esteroides o estos eran suspendidos de manera precoz. Desafortunadamente, la heterogeneidad de los estudios impedía extraer conclusiones definitivas. En dos de ellos sí se apreció una mayor incidencia de rechazo agudo pancreático del 43,3% versus 9,3% en el grupo sin esteroides ($p<0,05$) (HR 2,8; IC95% 0,89 a 8,81, $p=0,066$) (22).

Aunque todavía con información escasa, se van comunicando igualmente estrategias de inmunosupresión alternativas como el tratamiento de mantenimiento con bajas dosis de tacrolimus/everolimus junto a bajas dosis de esteroides tras doble terapia de inducción, o casos aislados con paso de tacrolimus a belatacept ante la aparición de enfermedad renal asociada al empleo de fármacos anticalcineurínicos (6, 23, 24).

Sirolimus y everolimus crean complejos con FKBP12 que inhiben la diana de la rapamicina (inhibidores de mTOR) pero que no inhiben sin embargo a la calcineurina. Aunque puede provocar dislipemia, trombocitopenia y retraso en la cicatrización de las heridas entre otros efectos secundarios, tiene efecto antiviral y puede reducir la

incidencia de enfermedad por citomegalovirus, y en menor medida por poliomavirus y VHH-8 (25).

En todo caso, la evolución posterior de un trasplante pancreático puede verse abruptamente modificada por la necesidad de aumentar la inmunosupresión en el caso de aquellos receptores que desarrollan rechazo del injerto. En los últimos años se ha avanzado de manera notable en el conocimiento del rechazo pancreático. En el año 2006 se describía por primera vez un caso rechazo agudo de trasplante simultáneo de páncreas-riñón mediado por anticuerpos. El tratamiento con plasmaféresis, inmunoglobulinas y rituximab fue efectivo. Las frecuencias en cuanto a rechazo agudo celular, rechazo mediado por anticuerpos y el rechazo mixto fueron muy similares entre ellas en el estudio de Niederhaus et al.(26) y el abordaje médico puede diferir de manera relevante, empleándose desde esteroides o terapia deplecionante de linfocitos en el caso del rechazo agudo celular, a inmunoglobulinas, plasmaféresis o anticuerpos anti-CD20 (fármacos deplecionantes específicamente de linfocitos B, como el rituximab) en el caso del rechazo humoral.

Esta necesidad de aumentar la inmunosupresión del paciente ante la eventualidad de un rechazo del injerto, obviamente eleva el riesgo de padecer distintas complicaciones infecciosas.

2.4.Complicaciones del trasplante

A pesar de todos los avances mencionados, el trasplante pancreático continúa teniendo una tasa de complicaciones mayor a otros trasplantes de órgano sólido. Las principales complicaciones son tanto técnicas (como la trombosis del injerto o la dehiscencia de la anastomosis), como infecciosas(27). En no pocas ocasiones las primeras son causa de las últimas.

2.4.1. Complicaciones quirúrgicas no infecciosas

La incidencia de las complicaciones quirúrgicas ha disminuido a lo largo de la última década (3, 28, 29), si bien continua siendo entre dos y tres veces superior que en el caso de los trasplantes renales aislados (30). Las complicaciones quirúrgicas son una de las causas más frecuentes de pérdida del injerto después del rechazo (29, 31).

Entre las razones de esta mayor incidencia se encuentran el que, a diferencia del riñón, el páncreas es un órgano de bajo flujo sanguíneo y por lo tanto con un mayor riesgo de trombosis. Puede sufrir daño durante su preservación o su reperfusión dando lugar a pancreatitis del injerto. Alrededor del injerto se encuentra un mayor tejido linfoide y ganglionar, con múltiples vasos sanguíneos de pequeño tamaño y con mayor riesgo de sangrado tras la reperfusión, pudiendo ser a su vez un caldo de cultivo para el asiento de infecciones postquirúrgicas. Por otra parte, el segmento duodenal es muy sensible al tiempo de isquemia fría, pudiendo facilitar dehiscencias y fístulas en caso de daño.

Entre las principales complicaciones se encuentran (29, 30, 32-34):

- Trombosis del injerto. Ocurre en la actualidad entre el 5 y el 8% de los trasplantes, habitualmente en las 2 primeras semanas. Los factores de riesgo principales son la torsión del injerto, un tiempo de preservación prolongado, la edad y obesidad del donante o la aterosclerosis, una utilización de excesiva cantidad de solución de preservación con edema del injerto, lesión de preservación y de reperfusión, implantación del injerto en fosa ilíaca izquierda, la pancreatitis del injerto, o el rechazo y la infección del injerto (35).
- Hemorragia. Facilitada por la administración de heparina profiláctica habitualmente empleada o por fármacos antiagregantes. El índice de masa corporal del donante puede condicionar un injerto pancreático infiltrado de tejido graso, que a su vez es un factor que puede facilitar los sangrados tras la realización del trasplante (así como la pancreatitis por isquemia-reperfusión y por ende la trombosis).
- Pancreatitis. Por daño isquémico o por reperfusión en el caso de su presentación más precoz, o bien más tardíamente como consecuencia de reflujo vesical en las derivaciones a vejiga, por trauma o por infecciones como el citomegalovirus.
- Urológicas. Habituales en el drenaje exocrino vesical. Incluyen la hematuria, la formación de litiasis vesical, las dehiscencias o la pancreatitis por reflujo. La dehiscencia de la anastomosis (y las pancreatitis por reflujo) puede en muchas ocasiones tratarse con sondaje urinario durante algunas semanas o bien mediante reintervención. Hasta en un 15-20% es necesario, sin embargo, la reconversión a derivación entérica. En las derivaciones vesicales también pueden ser problemáticas las alteraciones del medio interno, con acidosis metabólica, y las uretritis y cistitis químicas. Muchas de ellas facilitan las infecciones recurrentes urinarias, pero

también otras infecciones fúngicas invasivas como en el caso de las infecciones por mucorales asociadas a acidosis metabólica mantenida.

- Fístulas anastomóticas: en torno al 5-15% (27, 36). Tanto de la anastomosis duodeno-vesical o duodeno-entérica, como de las suturas terminales del segmento duodenal del donante. Los pacientes con derivación entérica podrán presentar una peritonitis secundaria grave al liberarse el contenido intestinal a la cavidad abdominal. Son factores de riesgo el tiempo de isquemia fría, una peor cicatrización debido a los inmunosupresores (como los esteroides, el micofenolato o los inhibidores del mTOR), la disfunción vesical o de manera tardía la presencia de úlceras o duodenitis por CMV (30).

2.4.2. Complicaciones infecciosas

A pesar de los avances en la inmunosupresión y la técnica quirúrgica, y en la prevención y tratamiento de las infecciones, las complicaciones infecciosas siguen condicionando una importante morbilidad, siendo una de las causas más frecuentes de pérdida del injerto y la primera causa de muerte durante el primer año tras la realización del trasplante. Suponen también una prolongación de la estancia hospitalaria y un mayor coste económico (27, 37-41).

En el trasplante de páncreas el riesgo de complicaciones infecciosas está aumentado en comparación con otros trasplantes de órgano sólido (31). Entre un 40-100% de los pacientes receptores de trasplante de páncreas pueden sufrir algún episodio de infección tras el trasplante, la mayoría de ellas durante los 3 primeros meses (42-48).

Factores de riesgo de infección

Son múltiples los factores que pueden condicionar la aparición de complicaciones infecciosas en el receptor de un trasplante pancreático. En el pretrasplante, la diabetes mellitus de largo tiempo de evolución y con afectación de órganos diana (en especial la insuficiencia renal crónica) condiciona *per se* un cierto estado de inmunosupresión, una peor cicatrización de las heridas y una peor vascularización de los tejidos. La uremia condiciona una depresión de la inmunidad celular, una disminución de la formación de granulocitos y de su migración al foco inflamatorio, deficiencias nutricionales, cambios en la ferrocínica y una peor respuesta

a las vacunas que provocan un mayor riesgo de infección (49). Aquellas infecciones latentes o la ausencia de inmunidad previa frente a patógenos como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr van a ser factores de suma importancia para el desarrollo de reactivaciones o infecciones “*de novo*” una vez se produzca la inmunosupresión en el receptor. Adicionalmente, son importantes otros factores como el estado nutricional o el índice de masa corporal, que pueden condicionar un incremento en el riesgo de infección de la herida quirúrgica. Asimismo, el tipo de diálisis empleada (50) antes del trasplante podría condicionar una mayor predisposición a infecciones intraabdominales.

También pueden jugar un papel relevante la enfermedad arterial periférica y el estado del árbol vascular del receptor, así como el hecho de estar colonizado por microorganismos multirresistentes debido a ingresos hospitalarios múltiples con la consiguiente necesidad de ciclos frecuentes de antibioterapia.

En cuanto al donante, la transmisión de microorganismos desde el donante también es un factor a tener en cuenta, especialmente en el caso de las infecciones virales. Está bien documentada la transmisión de infecciones tanto bacterianas como parasitarias del donante al receptor tanto en otros trasplantes de órgano sólido como en el de páncreas si bien ello es un hecho infrecuente (51-54). No sucede así en el caso de las infecciones virales. En este sentido, es de la mayor importancia la realización de un estudio previo, tanto en el donante como en el receptor, para evitar, o al menos estar sobre aviso sobre la transmisión de virus como la hepatitis B o C, el VEB, el CMV o el VIH. Otros factores relacionados con el donante como son la edad y la obesidad, ambos relacionados con la aparición de pancreatitis del injerto o trombosis del mismo, son también factores a tener en cuenta. Un índice de masa corporal mayor de 30 en el donante se asocia a una mayor infiltración grasa del páncreas, predisponiendo también a hemorragias e infecciones profundas (30).

Dentro de los factores de riesgo intraoperatorios, un mayor tiempo del procedimiento, tiempos de isquemia fría y caliente prolongados, y un mayor sangrado (55) incrementan el riesgo de infección en el receptor. Por otra parte, junto al páncreas del donante se incluye una porción duodenal potencialmente contaminada y un posible foco de infecciones transmitidas desde el donante. El manejo en banco del injerto ha de ser extremadamente cuidadoso para evitar complicaciones. El bazo debe ser retirado sin dañar la cola del páncreas. Se debe realizar asimismo una buena disección de la grasa peripaneocrática y del tejido linfático, que pueden sufrir hipoperfusión postrasplante y facilitar la sobreinfección, así como una correcta hemostasia.

También existen factores diferenciales propios del manejo del receptor, como son la apertura de vísceras no estériles (intestino delgado o vejiga). Así, el tipo de trasplante de páncreas elegido también influye en la incidencia de las complicaciones infecciosas. Éstas son más frecuentes en receptores de trasplante simultáneo de páncreas-riñón que en el caso de páncreas después de riñón o páncreas aislado. Ello puede ser debido a que existen posibilidades de complicación en cualquiera de los dos órganos trasplantados en el mismo acto, los tiempos quirúrgicos deben ser más prolongados y la situación clínica en el momento del trasplante puede ser peor (27).

En el periodo postoperatorio, las complicaciones quirúrgicas con necesidad de relaparotomía también pueden ser más frecuentes en los receptores de trasplante simultáneo (56). En este periodo cualquier complicación que requiera una reintervención quirúrgica aumentará el riesgo de infección de la herida quirúrgica. También la trombosis del injerto o los episodios de pancreatitis tendrán un efecto deletéreo y facilitarán las mismas al poder generar colecciones intraabdominales, con tejidos desvitalizados y con peor perfusión que pueden secundariamente sobreinfectarse.

Por último, juega un papel importante la inmunosupresión empleada. En la mayoría de las ocasiones se emplea terapia de inducción (habitualmente con depleción linfocitaria), y no es infrecuente la administración de bolos adicionales de esteroides ante la mayor incidencia de rechazo agudo en el trasplante de páncreas que en el trasplante renal aislado o en el hepático (27). Los fármacos seleccionados, la dosis y la duración de las terapias de mantenimiento condicionarán un mayor estado de inmunosupresión que facilitará infecciones oportunistas en el periodo inmediatamente posterior a la cirugía.

Los factores de riesgo van a ser diferentes en función del tipo y localización de la infección. En la tabla 1 se exponen los principales factores de riesgo asociados a cada una de las infecciones graves bacterianas y fúngicas en el periodo postquirúrgico inmediato (27, 49, 57-59). En los siguientes apartados se expondrán asimismo los factores específicos de otro tipo de infecciones.

Tabla 1. Factores de riesgo descritos asociados a la infección grave postquirúrgica.

| | Pretrasplante | Relacionados con el momento quirúrgico | Postrasplante |
|--|--|--|--|
| Infección de la herida quirúrgica | Edad del receptor | Injerto pancreático retroperitoneal | Terapia antilinfocitaria e inhibidores de mTOR |
| | Tiempo de diabetes mellitus | Injerto de donante vivo | Esteroides a dosis altas o prolongadas |
| | Tiempo de insuficiencia renal | Drenaje entérico | Estancia prolongada en UCI |
| | Tiempo en diálisis | Trasplante SPR | Estancia hospitalaria |
| | Diálisis peritoneal | Tiempo de intervención | Enfermedad por CMV |
| | Enfermedad arterial periférica | Tiempo de isquemia fría | Trombosis vascular del injerto |
| | Edad del donante | Hemorragia | Reintervención |
| | IMC del donante | Requerimientos transfusionales | Pancreatitis |
| | Muerte no traumática del donante | No empleo de grapadora | Neutropenia |
| | Retrasplante | Empleo de drogas vasoactivas >24 h. | Rechazo agudo y crónico |
| | | Infección del donante | Intensificación de inmunosupresión |
| Infección del tracto urinario | | | Sobredosificación de IS de mantenimiento |
| | | | Diabetes postrasplante |
| | | | Disfunción del injerto |
| | Sexo (mujer) | Infección del donante | Catéter urinario prolongado |
| | Diabetes mellitus | Anomalías urológicas | Grado de inmunosupresión |
| | Vejiga neurógena | Catéter ureteral | Manipulación urológica |
| | Anomalías de la vía urinaria* | Retrasplante | Disfunción del injerto |
| | Sondaje vesical prolongado | Derivación exocrina vesical | Rechazo |
| | Retrasplante | Uso de suturas no absorbibles | Litiasis |
| | Tiempo de diálisis previa | Dehiscencia de anastomosis | Infección de riñón propio |
| | Edad del donante | | Micofenolato mofetilo |
| | Tiempo de ingreso previo | | Globulina antitimocítica |
| | Antibioterapia previa** | | Estancia en UCI |
| | Colonización por microorganismos MR | | Necesidad de diálisis postrasplante |
| | Empleo previo de esteroides/inmunosupresores | | Infección por microorganismos MR |
| | | | Malnutrición |

Modificado de (27, 49, 57-59).

Nota. IMC, índice de masa corporal; IS, inmunosupresores; MR, multirresistente; SPR, simultáneo de páncreas y riñón; UCI, unidad de cuidados intensivos. *Incluye obstrucción del tracto urinario, estenosis, reflujo vesico-ureteral o quistes complejos. **Para infección por *Candida* spp.

Dichas infecciones pueden ser clasificadas acorde a diversos criterios. La forma más sencilla de categorizar las complicaciones infecciosas en los receptores de un trasplante de órgano sólido es seguir el esquema cronológico descrito por Robert Rubin en los años 70 del siglo pasado. En este esquema se distinguen tres períodos tras el trasplante: un primer período inmediatamente tras la cirugía donde predominan las

infecciones nosocomiales asociadas a un acto quirúrgico, un segundo período donde predominan las infecciones oportunistas muy relacionadas con la inmunosupresión administrada al paciente, y un tercer período en el que predominan las infecciones adquiridas en la comunidad y las complicaciones tardías de las infecciones adquiridas en los dos primeros períodos.

Desde un punto de vista puramente microbiológico pueden clasificarse como bacterianas, fúngicas, virales o parasitarias, si bien en no pocas ocasiones las infecciones son polimicrobianas sobrepasando los límites clásicos de las infecciones en huéspedes convencionales.

Tipo de infección

a. Infección bacteriana

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes representando hasta el 60-78% del total, en función del periodo temporal estudiado (41, 42, 49).

Las principales infecciones bacterianas son las del tracto urinario y la de la herida quirúrgica, seguidas de las bacteriemias relacionadas con el catéter vascular y las infecciones respiratorias. Asimismo es frecuente la aparición de infección por *Clostridium difficile* (45, 46).

a. 1. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.

La infección del tracto urinario es la complicación más frecuente después de un trasplante de páncreas. La prevalencia descrita está entre un 5 y un 43%, dependiendo de la definición empleada, el tipo de derivación (más frecuente, obviamente, cuando se emplea la derivación del páncreas exocrino a la vejiga) y el tiempo de seguimiento (27, 42, 46), con una incidencia aproximada de 0,22 episodios por cada 1000 días de trasplante (60).

Mayoritariamente se producen durante los primeros 6 meses después del trasplante, pero a diferencia de otras infecciones, continúan produciéndose durante el seguimiento (60).

Aunque la mayoría de ellas responden a tratamiento antibiótico y no suelen conllevar un aumento de la mortalidad (27, 59, 60), pueden motivar la reconversión a

derivación entérica, requerir cistoscopias o litotricia, o ser causa de bacteriemia. Su papel en la disfunción del injerto es controvertida (59, 61).

Las complicaciones urológicas postrasplante no son infrecuentes, y son más numerosas las asociadas al injerto pancreático que al renal en el caso de realizar una derivación exocrina vesical. En series más antiguas de trasplante simultáneo de páncreas-riñón y con derivación exocrina a vejiga éstas alcanzan hasta el 50% (62, 63). Entre las distintas complicaciones se encuentran la hematuria, la formación de litiasis, estenosis ureterales y de la uretra, erosiones uretrales, duodenitis del injerto, dehiscencias de la anastomosis o linfocelos, así como un mal vaciado vesical y la presencia de reflujo vesicoureteral (64). Ello junto a otros factores como la alcalinización de la orina por aumento de bicarbonaturia desde las secreciones pancreáticas, un mayor tiempo de cateterización vesical y la contaminación desde el injerto duodenal, facilitan la mayor frecuencia de infecciones urinarias en el drenaje vesical que en la derivación entérica.

a. 2. INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA.

En comparación con las complicaciones urinarias, las infecciones de la herida quirúrgica son por lo general clínicamente más relevantes. Abarcan desde la infección de la herida superficial o profunda, a la peritonitis difusa o el absceso intraabdominal.

La incidencia de infección de la herida quirúrgica oscila entre el 9 y el 51% (46, 48, 49, 64-66), ocurre, habitualmente, durante los 3 primeros meses postrasplante y, fundamentalmente, durante los primeros 30 días tras la cirugía (49). La frecuencia de esta infección descrita en la literatura varía en función de la fecha de publicación y el tipo de derivación del páncreas exocrino (67). En las series más antiguas Hesse et al.(68) comunicaban una incidencia del 33% de sepsis de origen en una infección intraabdominal en 57 trasplantados con derivación entérica. El drenaje exocrino a vejiga se impuso en los años posteriores como la técnica entonces más empleada. La misma incidencia fue comunicada por Everett et al.(69) de la Universidad de Minnesota unos años después entre 207 trasplantados, con derivación mayoritariamente a vejiga. Sollinger et al.(70) también en una serie amplia reportaban un 17%. En 1995, Lumbreras et al.(43) reportaban sus cifras en trasplante simultáneo también con derivación vesical, superando el 35%. En la experiencia de Douzajian et al.(71)

suponían el 31% (superficial 13%, profunda 18%). Pronto surgieron otras series que no encontraron diferencias entre ambas derivaciones. Así, desde la *University of Maryland Medical System*, Kuo et al.(67) encontraron una incidencia similar del 22%, aunque sin embargo con una mayor incidencia de infecciones urinarias en el drenaje a vejiga. Pirsch et al. obtuvieron los mismos resultados desde Wisconsin en una serie de 126 receptores simultáneos de páncreas y riñón (72). Sollinger et al.(73) publicaron nuevamente la serie más amplia hasta la fecha con 500 trasplantes simultáneos de páncreas-riñón. La infección de la herida quirúrgica fue del 26% (más de la mitad intraabdominal), sin diferencias entre el tipo de derivación, que sí se encontraron de nuevo en la infección urinaria (62 vs 12% al año del trasplante). Progresivamente, la derivación exocrina entérica se fue imponiendo como técnica de elección hasta la actualidad. En series más recientes (33, 74), la prevalencia continua siendo importante. En la serie de Arjona-Sánchez et al. la incidencia de colecciones abdominales fue del 25%, respondiendo en el 62% de las ocasiones a manejo conservador (33). En la serie de Rostambiegi et al.(42) la incidencia fue cercana al 20%. En ella se excluyeron todas aquellas infecciones de la primera hospitalización que no prolongaron más de 2 semanas la estancia, y teniendo en cuenta que la infección de la herida quirúrgica es una complicación precoz del postrasplante (48), la incidencia real está, con total seguridad, infraestimada. Berger et al.(75) encontraron un 26% de infección de la herida quirúrgica entre 72 receptores, el 63% de ellas intraabdominales. Perdiz et al.(48) reportan un 46% entre 119 receptores de trasplante simultáneo de páncreas-riñón.

Las complicaciones infecciosas intraabdominales (de órgano/espacio) representan una de las causas principales de pérdida del injerto (27, 76), y de mortalidad. La mortalidad asociada a este tipo de infecciones es del 6 al 20% (76).

Algunas de las infecciones se originan desde la contaminación del parche duodenal del donante, pudiendo aislarse en ocasiones los mismos microorganismos en la infección postquirúrgica que los aislados en el duodeno del donante antes de la intervención (51, 69). Uno de los principales factores que favorecen la infección intraabdominal en el receptor de un trasplante pancreático es la dehiscencia de la anastomosis duodenal. Tal como se exponía previamente son múltiples los factores que pueden favorecer la infección en esta localización, incluyendo factores del donante como son una mayor edad (mayor a 40 años) (28), o un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m². El papel del empleo previo de diálisis peritoneal previo al trasplante está

discutido. Se ha atribuido a su uso un efecto deletéreo de la inmunidad innata y la función macrofágica debido a las soluciones hipertónicas empleadas, que junto a la puerta de entrada por el catéter con formación en él de biofilm, podría aumentar el riesgo de peritonitis (77). Por otra parte también podría tener un efecto protrombótico por causas no del todo aclaradas, provocar cambios fibróticos crónicos en el peritoneo y ascitis persistente (78). Mientras unos estudios han encontrado asociación con un mayor riesgo de infecciones intraabdominales tras el trasplante (79, 80), otros grupos no han encontrado tal asociación (81-83). Por otra parte, Martins et al.(78) aunque no encontraban diferencias en cuanto a la incidencia de infección, sí encontraron una mayor pérdida del injerto por causa de dichas infecciones entre aquellos que habían recibido diálisis peritoneal. Otros de los factores de riesgo asociados a estas infecciones se han enumerado en la tabla 1.

Aunque las infecciones superficiales son más fácilmente diagnosticadas y tratadas, las infecciones profundas suponen un reto más complejo. En las series más clásicas, aproximadamente el 50% de las infecciones profundas son difusas y la otra mitad localizadas. Hasta en el 30% de los casos se pueden asociar a una dehiscencia de la anastomosis, tanto de la duodenoyeyunostomía como de la duodenocistostomía. La peritonitis es en muchas ocasiones secundaria a la dehiscencia de la anastomosis o a fístulas pancreáticas. En caso de dehiscencia, si no se ha producido una siembra importante puede repararse la misma y realizar un lavado abundante abdominal, pero en otras ocasiones la aparición de una infección intraabdominal puede requerir una punción de las colecciones, reintervención quirúrgica e incluso trasplantectomía. La mayoría de las infecciones profundas localizadas se pueden manejar con drenaje percutáneo (29).

Ocasionalmente se pueden producir otras complicaciones muy graves, como la formación de pseudoaneurismas micóticos, habitualmente en la anastomosis vascular en “Y” de la arteria ilíaca del receptor.

Las infecciones pueden ser tanto mono como polimicrobianas, incluyendo flora mixta intestinal con enterobacterias, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp. así como *Candida* spp. Su microbiología va a depender de la profilaxis empleada y la epidemiología local.

Si la infección persiste, se puede producir una inmunoparálisis debido a un cambio en el patrón de liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y con una expresión de HLA-DR menor del 30% en los monocitos no activados (84),

dando una peor capacidad de cicatrización y resolución de la infección. Además, en las infecciones con una tórpida evolución, con múltiples terapias antimicrobianas durante una hospitalización prolongada y que requieren en muchas ocasiones de reintervenciones o drenajes es más frecuente la posibilidad de una sobreinfección, incluyendo microorganismos multirresistentes (64).

El conocimiento de la flora local y los patrones de resistencias son cruciales para un correcto tratamiento antimicrobiano empírico en espera de los resultados de los cultivos.

Infecciones por microorganismos multirresistentes

Son múltiples los efectos deletéreos de la infección por microorganismos multirresistentes (MR) en el receptor de trasplante de órgano sólido. Tanto la supervivencia del injerto como la del propio paciente se ven disminuidas por este factor (85). Las posibilidades de errar en el tratamiento antimicrobiano empírico son mayores, pudiendo alcanzar hasta más del 50% de los episodios (86), lo que aumenta la mortalidad en aquellos pacientes bacteriémicos o en el 15% de los pacientes con microorganismos MR que desarrollan sepsis grave o shock séptico (87).

Estos microorganismos son difíciles de tratar, debiendo recurrir a tratamientos menos eficaces, habitualmente de administración parenteral y con menor conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia. Son asimismo más tóxicos, factor aún más relevante en el paciente trasplantado de órgano sólido debido al uso concomitante de otros medicamentos (como los anticalcineurínicos) o a una peor función renal previa.

Dada la alta prevalencia de microorganismos multirresistentes entre los aislamientos microbiológicos se deben reforzar las medidas de prevención tanto horizontales como verticales acorde a las recomendaciones internacionales (64). Además de la higiene de manos o medidas de precaución como el aislamiento de contacto, y la instauración de paquetes preventivos de medidas de demostrada efectividad, se debe hacer hincapié en el estudio de las infecciones a veces desapercibidas en el donante o los medios de preservación, y en los programas de racionalización y optimización de antimicrobianos. Una correcta y rápida identificación de estos microorganismos es importante. Actualmente se dispone de métodos diagnósticos automatizados fiables y muy rápidos como las plataformas de proteómica basadas en espectrometría de masas que pueden también ayudar a la lucha contra las

resistencias.

Entre los microorganismo multirresistentes más problemáticos se encuentran los referenciados por el acrónimo ESKAPE: (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) a los que nos referiremos en varias ocasiones a lo largo del presente trabajo.

a. 3. BACTERIEMIA.

La bacteriemia es una causa importante de mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido. Las tasas de mortalidad en pacientes bacteriémicos en el trasplante de páncreas varían entre el 6 y el 44% (39, 88-90). La mortalidad puede aumentar hasta el 50% en el caso de shock séptico (87). Además, la bacteriemia supone un mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayores costes asociados.

La incidencia de bacteriemia en el trasplante de órgano sólido es mayor en el caso del trasplante de páncreas en comparación con el renal. Así en el estudio de la cohorte española de la Red Española para el Estudio de la Infección en el Trasplante (RESITRA), con cerca de 4000 pacientes de los cuales 65 eran pancreáticos, la tasa de incidencia de bacteriemia en trasplante renal, hepático, cardíaco y pulmonar fue del 7,3%, 10,4%, 8,2% y 8,4% respectivamente, frente al 20% en el caso del pancreático (89). El 60% de las bacteriemias aparecieron durante el primer mes tras el trasplante, con tan solo el 6% de ellas presentándose más allá de los 6 meses. Otros autores muestran tasas incluso superiores de hasta el 65% en el caso del trasplante de páncreas aislado o simultáneo páncreas-riñón (88). En una cohorte de trasplante de páncreas con derivación entérica, incluyendo páncreas aislado, el 26% (29/110) de los receptores tuvo al menos 1 episodio de bacteriemia (90). Los focos principales fueron la infección de la herida quirúrgica, el catéter vascular y el tracto urinario. La bacteriemia de catéter vascular supone entre el 9 y el 88% de los casos de bacteriemia (39, 91), siendo la cifra más alta la encontrada en la serie de pacientes con trasplante de páncreas de Bassetti et al. (46). Los factores de riesgo descritos son, junto al tiempo de cateterización y los factores clásicos en la población general, la estancia en UCI, la exposición previa a

antibióticos, la edad del receptor y el retrasplante (39, 88, 92).

Aunque existe una heterogeneidad importante entre las distintas series, tanto los microorganismos Gram positivos como los Gram negativos son causa frecuente de bacteriemia en el receptor de un trasplante pancreático o reno-pancreático (89). En el caso del trasplante renal aislado, sin embargo, son los bacilos Gram negativos los más frecuentemente aislados (88). En el trasplante de páncreas los datos divergen en función de la metodología empleada. Así en el estudio de Kawecki et al.(93) se aíslan hasta un 74% de bacterias Gram positivas, si bien la serie es de tan solo 26 pacientes, con un seguimiento de 4 semanas y sin una clara definición de bacteriemia, pues todo aislamiento, incluidos los extraídos directamente de la vía son valorados, pudiendo en muchos de ellos tratarse por lo tanto de colonizaciones del catéter. Otras series de trasplante de páncreas también describen, aunque en menor medida, las bacterias Gram positivas como primera causa de bacteriemia (45, 46, 75). En un seguimiento más largo, de 2 años, Smets et al.(47) describen como más frecuentes los bacilos Gram negativos, siendo la bacteriemia mayoritariamente de foco urinario.

Es bien conocido que los receptores de un trasplante de órgano sólido se encuentran entre las poblaciones con una mayor incidencia de candidemia. Esta infección es particularmente común en los receptores de trasplante pancreático, hepático e intestinal, probablemente como consecuencia de la presencia de *Candida* colonizando el tubo digestivo, cuya manipulación, en mayor o menor medida, ocurre en todos los trasplantes abdominales (94-96). Como ocurre en el paciente no trasplantado, contribuyen a su aparición el uso previo de antibioterapia de amplio espectro, la nutrición parenteral, la presencia de catéter venoso central o la estancia prolongada en UCI, siendo la inmunosupresión y la infección por CMV factores singulares del paciente trasplantado (94, 97, 98).

Candida albicans y *Candida glabrata* son los aislamientos más frecuentes, seguidos de *C. parapsilosis* y *C. krusei*(39).

a. 4. INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*.

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es un problema de salud relevante en los trasplantados de órgano sólido. El riesgo es hasta 5 veces superior que en la

población general (99). La incidencia global de infección por CD en el trasplante de órgano sólido está entre el 2 y el 7,4% en la mayor parte de las series publicadas (100-102).

A esta elevada incidencia, contribuyen la mayor presencia de los factores de riesgo clásicos para padecer esta infección: empleo de antibióticos, de inhibidores de la bomba de protones, o estancia prolongada en el hospital con reingresos frecuentes (102), así como la inmunosupresión empleada o la presencia de hipogammaglobulinemia postrasplante (103, 104). El tipo de trasplante también es de especial importancia: así las tasas son mayores en el trasplante de pulmón o cardíaco. El trasplante simultáneo de páncreas-riñón también ve aumentada su incidencia con respecto al renal (OR 3,2; IC95% 2,15–4,77) (102).

El riesgo de padecer una infección por *Clostridium difficile* es mayor durante los 3 primeros meses tras la cirugía, siendo especialmente importante durante el primer mes (105, 106).

La infección por CD conlleva un aumento de los días de estancia, de la tasa de reingresos, mayores costes económicos y una peor evolución del trasplante. Es posible que, además, se asocie con una mayor mortalidad, si bien los resultados a este respecto son discordantes (101, 102, 107, 108). Es notable que hasta en más del 25% de los casos puede aparecer sin haber recibido antibioterapia previa (106).

El diagnóstico y manejo de los pacientes con infección por CD en receptores de trasplante tiene mayores dificultades. La diarrea es un síndrome frecuente entre los transplantados pudiendo darse en el 25-50% de los mismos (109, 110), y las causas pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas. La deshidratación subsiguiente, el empeoramiento de la función renal, las alteraciones hidroelectrolíticas y el aumento de niveles de inmunosupresores como el tacrolimus pueden ser consecuencias deletéreas de un episodio de diarrea, sea cual sea la causa de éste (111). En muchas ocasiones se modifican dichos fármacos pudiendo tener que disminuir o incluso suspender el micofenolato, lo que incrementa el riesgo de disfunción o, incluso, pérdida del injerto (112).

Algunos fármacos inmunosupresores, como el micofenolato mofetilo (MMF) pueden ser causa habitual de diarrea, hasta en más de la tercera parte de los pacientes (113). Parece estar producida por daño directo al enterocito y es dosis dependiente. Los

inhibidores de la calcineurina (en mayor medida el tacrolimus) también pueden provocar diarrea, dada su estructura química similar a la de los macrólidos. También el sirolimus a dosis elevadas es causa frecuente de diarrea (113).

Entre las causas infecciosas el diagnóstico diferencial puede ser amplio, y no excluyente. Entre los agentes infecciosos más frecuentes se encuentran los norovirus, *Clostridium difficile*, citomegalovirus (112) y las infecciones bacterianas por *Campylobacter* o *Salmonella* (114), aunque las variaciones geográficas pueden ser importantes (115). La etiología de la diarrea de causa infecciosa puede variar entre centros, lo que hace importante conocer la epidemiología local para un correcto manejo. Norovirus es la principal causa de gastroenteritis en los Estados Unidos. En personas inmunosuprimidas la infección puede persistir durante tiempo prolongado e incluso cronificarse (116) y se ha descrito también como la causa más frecuente en trasplante de órgano sólido cuando se emplean técnicas de biología molecular para su detección (112).

a. 5. INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS.

Infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

La infección por micobacterias en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) es menos frecuente que otras infecciones bacterianas, pero más común que en la población general pudiendo tener consecuencias importantes para el receptor de un trasplante. El riesgo de desarrollo de las mismas depende de múltiples factores de riesgo, coincidentes con los de la población general como son la endemicidad local, la exposición, el estado nutricional, la diabetes mellitus, la infección por el virus de la hepatitis C o la edad, y otros propios del trasplante: la exposición previa del donante y receptor, el estado neto de inmunosupresión con el empleo de terapias de inducción deplecionantes de linfocitos T, la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, y el órgano trasplantado (mayor en el caso del pulmón) (117).

La incidencia de tuberculosis en receptores de un TOS se ha llegado a estimar entre 20 y 74 veces la de la población general (118). En Europa, la incidencia actual se estima entre el 0,45 y el 0,9% (119, 120). Esta incidencia es mayor en el caso del trasplante de pulmón. La información es muy escasa en el trasplante de páncreas. En la serie de RESITRA comunicada por Torre-Cisneros et al. (119) se produjo un único caso

entre los 122 receptores de trasplante de páncreas-riñón (0,82%), mientras que en la serie del Hospital Clinic de Barcelona (121) se produjeron 4 casos entre 321 receptores de trasplante pancreático (1,1%). No se disponen de otros datos para este tipo específico de trasplante (122).

La mayoría de los casos se producen durante los primeros doce meses de trasplante, si bien en el caso del trasplante renal su presentación puede ser más tardía que en otros trasplantes de órgano sólido probablemente debido a la necesidad de una menor inmunosupresión (123, 124).

La infección tuberculosa condiciona una mortalidad descrita en series previas de hasta el 30% (125). Series más recientes, realizadas en nuestro país, mejoran estas cifras, si bien la mortalidad sigue siendo elevada (9,5-17%) (119, 126, 127).

Infección por otras micobacterias no tuberculosas.

Aunque su presencia es ubicua en el ambiente, la transmisión entre humanos no se ha demostrado y su incidencia es menor que en el caso de la tuberculosis. La incidencia postrasplante es entre un 0,16 y un 0,38% de los receptores de trasplante renal, si bien es algo mayor en el caso de trasplante pulmonar y cardiaco. En el caso del trasplante de páncreas la información disponible es en forma únicamente de casos aislados (120, 128-134).

b. Infección fúngica

Los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido constituyen una de las poblaciones con una mayor frecuencia de infecciones fúngicas. Estas infecciones están causadas por *Candida* spp., y en menor medida por *Aspergillus* spp. Son más infrecuentes *Cryptococcus* spp., mucorales y otros hongos filamentosos (135, 136).

Su distribución varía en función del tipo de trasplante. Así, mientras en el trasplante de pulmón es más frecuente la aspergilosis, en el resto lo es la infección por *Candida* spp. El trasplante de páncreas es el segundo en frecuencia tras el intestinal en el caso de la infección fúngica por *Candida* spp. En el estudio TRANSNET (96), uno de los más importantes estudios epidemiológicos sobre la infección fúngica en receptores de un TOS, la incidencia fue del 8% entre más de 1200 trasplantes de páncreas (con casi 750

páncreas-riñón), más de cuatro veces la encontrada en aquellos con trasplante renal aislado. La variabilidad entre centros fue marcada, con incidencias de hasta el 20%, y mayoritariamente se trata de candidiasis invasora (96, 137-139). El origen es habitualmente intraabdominal, urinario o por candidemia de catéter vascular como principales formas de presentación. La transmisión de infección fúngica desde el donante ocurre de manera infrecuente (140). En otras series publicadas de trasplante de páncreas las incidencias son también muy variables, desde el 3 al 68% (76, 138, 141, 142), siendo la candidemia la forma clínica de infección por *Candida* mejor caracterizada (96). Dicho esto, sin embargo, otras formas de infección fúngica invasora localizada, son también comunes y están probablemente infrarrepresentadas en muchas series por dificultades inherentes a su diagnóstico de certeza (143, 144).

La mayoría de estas infecciones se producen durante los 2-3 primeros meses postrasplante en directa relación con el acto quirúrgico y sus complicaciones (135, 136, 145, 146).

De manera global, las infecciones por *Candida* están disminuyendo de manera global en el TOS, al mismo tiempo que, en términos relativos, se incrementan las infecciones por especies no-*albicans* (96-98, 147, 148). Estos dos hechos, con toda probabilidad, están ligados a la utilización generalizada de fármacos antifúngicos profilácticos en la mayor parte de los programas de trasplante de páncreas (138, 139, 149). En comparación con otros tipos de trasplantes, en el receptor de un trasplante pancreático se aísla con más frecuencia *C. glabrata*, es más habitual la infección intraabdominal y la mortalidad relacionada con la candidiasis invasiva es comparativamente más baja (13%) (149). Esta mortalidad es menor en aquellas candidiasis producidas durante los primeros 30 días postrasplante. Sin embargo, la presencia de la infección puede conllevar asimismo la necesidad de punciones para drenaje y relaparotomías, e incrementa el riesgo de pérdida del injerto.

La incidencia de aspergilosis invasiva varía entre el 0,1 y el 3,5% en los diferentes tipos de TOS (135), siendo la primera causa de infección fúngica en el trasplante pulmonar. En un estudio español con más de 11.000 receptores de trasplante de órgano sólido y 290 trasplantes de páncreas-riñón, la incidencia fue del 0,9% en estos últimos, significativamente menor que en el conjunto de TOS (1,4%). Puede ocurrir tanto de manera precoz como tardía en el postrasplante. La mortalidad es muy

elevada, superior al 60% (135).

Los factores de riesgo principalmente descritos para el desarrollo de infección fúngica en el trasplante pancreático son la diabetes mellitus, la diálisis previa prolongada, la pancreatitis postperfusión, la insuficiencia renal aguda, la infección previa por CMV, el rechazo agudo del injerto, la necesidad de reintervención quirúrgica, la colonización previa, o la inmunosupresión recibida y son comunes al resto de trasplantes de órgano sólido (135, 137). En el caso del trasplante de páncreas se añade además el tipo de derivación exocrina, mayor en el caso de la entérica, si bien la derivación a vejiga también puede favorecer la colonización del tracto urinario por *Candida*. Otros factores de riesgo encontrados en algunos trabajos con trasplante simultáneo de páncreas-riñón fueron la edad más avanzada del donante o del receptor, o la trombosis vascular del injerto. En el trasplante páncreas después de renal, la edad, el retrasplante y la trombosis del injerto. En el de páncreas aislado, la edad del receptor, el mayor tiempo de preservación (isquemia fría) y la trombosis. La tasa de pérdida del injerto por infección abdominal fúngica se ha descrito como mayor en los pacientes con trasplante simultáneo con empleo previo tanto de hemodiálisis como de diálisis peritoneal (43, 68, 146, 147).

En el caso de los hongos filamentosos se añaden además otros factores de riesgo como pueden ser los ambientales. En la tabla 2 se enumeran los distintos factores de riesgo descritos para las infecciones fúngicas tras el trasplante.

El empleo de profilaxis antifúngica es ampliamente aceptado en el caso del trasplante pancreático, aunque la calidad de la evidencia sobre su beneficio es moderada. Las recomendaciones más extendidas aconsejan profilaxis universal, usualmente con fluconazol, en general con un mínimo de entre 1 y 4 semanas tras el acto quirúrgico (97, 98, 135-137, 147, 150, 151).

En aquellos pacientes con claros factores de riesgo para *Aspergillus*, se recomienda sustituir fluconazol por una equinocandina o anfotericina B liposomal. Estos son pacientes que han presentado rechazo agudo o una disfunción precoz del injerto, que han requerido hemodiálisis o nueva relaparotomía, problemas de la anastomosis, una inmunosupresión mayor o que han presentado coinfecciones como CMV (135).

Tabla 2. Factores de riesgo de infección fúngica.

| |
|---|
| Tiempo de evolución de diabetes mellitus. |
| Tiempo en diálisis. Tipo de diálisis. |
| Colonización previa. |
| Infección previa por micosis endémicas. |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica(158). |
| Infección fúngica o colonización del donante. |
| Desnutrición. |
| Tiempo prolongado de la cirugía. |
| Necesidad de transfusiones sanguíneas. |
| Complicaciones hemorrágicas. |
| Empleo de antibioterapia previa. |
| Rechazo agudo del injerto. |
| Tratamiento inmunosupresor. |
| Disfunción del injerto. |
| Retrasplante. |
| Trombosis del injerto. |
| Tiempo prolongado en UCI. |
| Ventilación mecánica invasiva. |
| Derivación vesical. Derivación entérica. |
| Pancreatitis. |
| Hipogammaglobulinemia. |
| Neutropenia o trombocitopenia. Recuento de natural killer(159). |
| Daño por isquemia/reperfusión. |
| Nutrición enteral. |
| Catéteres vasculares centrales. |
| Infección por citomegalovirus u otras viriasis. |
| Infección bacteriana previa. Bacteriemia(158). |
| Anomalías urológicas. |
| Sondaje urinario. |
| Necesidad de <i>stents</i> artificiales postrasplante. |
| Disfunción crónica del injerto. |
| Riesgos ambientales: |
| Obras. Contaminación de los sistemas de ventilación o de agua. |
| Actividades ocupacionales o laborales. |

* Modificado de (146, 160)

La infección por *Pneumocystis jirovecii* es en la actualidad, y bajo tratamiento profiláctico con cotrimoxazol, infrecuente en el TOS (152-154). En una serie española con más de 1600 receptores de trasplante, de los cuales 133 eran de páncreas-riñón y 26 de páncreas aislado, tan sólo se produjeron 6 casos de neumonía por *Pneumocystis* (155), la mayoría de presentación tardía y tras episodios de rechazo y aumento de la inmunosupresión. Tan sólo un paciente con trasplante renopancreático la presentó con carácter tardío, (a los 58 meses tras el trasplante) y tras rechazo tanto celular como humoral (156). Este mismo hallazgo de presentación tardía una vez finalizado el

tratamiento preventivo ha sido encontrado por otros grupos, incluyendo casos aislados entre los receptores de trasplante pancreático (42, 57, 157).

c. Infecciones virales.

c.1. CITOMEGALOVIRUS.

La infección por citomegalovirus (CMV) continúa siendo una complicación frecuente y potencialmente grave en los receptores de un trasplante de órgano sólido, y en el trasplante de páncreas-riñón en particular (75, 161). Además de los efectos patogénicos directos de la infección, se añaden otros denominados “indirectos” fruto de la interacción viral con el sistema inmune, en los que la inmunidad heteróloga con reactividad cruzada entre epítomos virales y otros antígenos puede jugar un papel importante(162).

Son múltiples los efectos indirectos descritos si bien la asociación no ha sido confirmada para todos ellos y el papel etiopatogénico del CMV está por definir. Entre ellos se encuentran la disfunción del injerto, el rechazo agudo y, en menor medida, también el crónico, así como la facilitación de otras infecciones oportunistas tanto bacterianas como fúngicas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o aspergilosis invasiva) o virales, incluyendo los desórdenes linfoproliferativos postrasplante asociados al VEB, así como eventos cardiovasculares (163-165). El efecto del CMV en la aparición de diabetes *de novo* postrasplante está también discutido (166). Los efectos indirectos causados por el CMV en el aloinjerto pancreático son todavía poco conocidos (167).

Los receptores de trasplante de páncreas tienen un riesgo mayor de infección y enfermedad por CMV que otros receptores de trasplante de órgano sólido. Además de los factores de riesgo generales comunes a otros trasplantes, en el trasplante pancreático existen factores específicos como son: la mayor inmunosupresión a la que se ven sometidos (incluyendo habitualmente terapia deplecionante de linfocitos), la mayor tasa de rechazo agudo y el subsiguiente tratamiento, así como la mayor cantidad de tejido linfoide trasplantado en el injerto pancreato-duodenal, fuente de un mayor inóculo viral en el caso, muy común, de utilizar donantes seropositivos (27, 43). En un estudio

epidemiológico realizado en 16 centros españoles el riesgo era más del triple frente al trasplante renal aislado (OR 3,7; IC95% 1,5 a 9) (168). La incidencia de enfermedad por CMV fue de 0,5 episodios por cada 1000 días de seguimiento. La incidencia, momento de aparición y la clínica de presentación de la infección por CMV pueden diferir entre centros en función de los regímenes inmunosupresores empleados y la duración de la profilaxis.

En ausencia de tratamiento alguno el periodo de mayor riesgo se produce entre el primero y el sexto mes, siendo máximo en el segundo y en el tercero. Gracias a las distintas estrategias profilácticas empleadas la incidencia actual es muy inferior a la de décadas previas, habiéndose modificado, igualmente, el momento de presentación: del 50-70% de pacientes que en los años 90 presentaban una infección por CMV, un tercio desarrollaba enfermedad por CMV, de los que el 25-30% presentaban al menos una recurrencia (169).

Del mismo modo, la utilización sistemática de profilaxis antivírica durante los 3 primeros meses tras el trasplante, está desplazando la infección/enfermedad por CMV al segundo trimestre tras la cirugía (169).

El principal factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad por CMV postrasplante es la serodiscordancia para CMV entre donante y receptor (donante positivo/receptor negativo; D+/R-). Otros factores bien establecidos con el empleo de OKT3/ATG y el rechazo agudo. Con una menor evidencia también están bien descritos el empleo de micofenolato (particularmente con la enfermedad gastrointestinal), el alemtuzumab como tratamiento del rechazo, la coinfección por virus herpes 6, la hipogammaglobulinemia, determinados polimorfismos para los Toll-like receptors (TL2 y TL4), bajos niveles de lectinas unidas a manosa (*manose-binding lectins*), o las infecciones mixtas por diferentes genotipos de CMV gB/gH. El empleo de inhibidores del mTOR (170, 171) o la presencia específica de células T frente a CMV postrasplante parecen disminuir el riesgo de dicha infección (172).

Tanto la profilaxis universal como la terapia anticipada (“preemptive therapy”) son estrategias útiles en la prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido. La incidencia de enfermedad por CMV se disminuye cerca de un 70% con ambas estrategias de prevención si bien sólo la profilaxis universal ha podido demostrar una reducción significativa del riesgo de infecciones bacterianas o fúngicas así como de la mortalidad con respecto al no empleo de profilaxis (173). Sin embargo, en el metanálisis de Florescu et al.(174) no se ha podido evidenciar que la elección de

una de las estrategias disminuía frente a la otra de manera significativa la aparición de infecciones por virus herpes simple (9 estudios en profilaxis universal vs 1 estudio en terapia anticipada, 1934 vs 65 pacientes; OR=0,10; IC95% 0,004–2,62; $p = 0,167$), de infecciones bacterianas (3 vs 2 estudios, 367 vs 100 pacientes; OR = 0,37; IC95%, 0,04–3,29; $p = 0,372$) o fúngicas (3 vs 1 estudio, 367 vs 40 pacientes; OR = 1,84; IC95%, 0,07–50,19; $p = 0,718$).

La estrategia de terapia anticipada no está, sin embargo, bien estudiada en el trasplante de páncreas, por lo que la mayor parte de los expertos recomiendan la profilaxis universal hasta que exista una mayor información (164, 165, 167).

c.2. OTROS VIRUS.

c. 2. 1. Virus respiratorios.

Las infecciones adquiridas en la comunidad por virus respiratorios son causa de consulta médica en los pacientes trasplantados de órgano sólido. Están causados tanto por RNA virus (*Influenza A y B y Parainfluenza, Rhinovirus, Metapneumovirus humano, coronavirus, virus respiratorio sincitial*) como por DNA virus como el adenovirus, polyomavirus y bocavirus. La mayoría están localizadas en el tracto respiratorio superior, aunque de manera más frecuente que en la población general pueden dar lugar a infecciones del tracto respiratorio bajo (175).

La infección por el virus de la gripe puede ocurrir en cualquier momento postrasplante, si bien pueden producir cuadros más graves durante los primeros meses tras la cirugía (176). El riesgo difiere en función del tipo de trasplante: es claramente mayor en el caso del trasplante pulmonar que en otros tipos de trasplante de órgano sólido. Así, en el estudio de Vélchez et al. (177), se diagnosticaron 19 casos entre 454 receptores de trasplante pulmonar, frente a 5 de 1728 receptores de trasplante hepático, y a 6 de 1387 de trasplante renal, con una incidencia de gripe de 42 casos/1000 personas-año, frente a 3 y 4 casos/1000 pacientes año respectivamente. No hay datos específicos para el trasplante de páncreas. La tasa de complicaciones es mayor que en la población general, en particular el desarrollo de neumonía, la sobreinfección bacteriana o fúngica, así como un aumento de muerte atribuible (178, 179). En estudios realizados tras el inicio de la gripe pandémica H1N1 en 2009 la tasa de ingreso hospitalario fue de

entre un 57% a un 70% (180, 181), con una mortalidad en TOS fue entre el 4 y el 8% (179, 182, 183).

El virus respiratorio sincitial es actualmente una causa infrecuente de hospitalización entre los receptores de TOS. El rinovirus, representa el virus más comúnmente identificado entre los virus respiratorios en receptores de trasplante, si bien su sintomatología suele ser leve y autolimitada (176).

c. 2. 2. Otros virus.

En los últimos años, la nefropatía por el **virus BK** ha cobrado una importancia creciente en el trasplante renal, donde es una causa importante de disfunción y pérdida de injerto. La información epidemiológica sobre este polyomavirus en el caso del trasplante de páncreas-riñón es mucho menor que en el trasplante renal, y proviene mayoritariamente de series retrospectivas. La incidencia de nefropatía por virus BK en el trasplante renopancreático varía entre un 1,1% y un 10,4%, siendo causa de pérdida del injerto en cerca del 50% los casos (184-191). Esta asociación, aunque mayoritaria, no ha sido encontrada en todos los estudios (192, 193). De los 71 pacientes con trasplante de páncreas-riñón dentro un estudio prospectivo en una cohorte de trasplantados renales, 56 de ellos no tuvieron ningún episodio de viremia por virus BK (79%), siendo en 8 de ellos la viremia persistente y con alta carga viral (≥ 10000 copias/mL). En la cohorte global incluyendo todos los trasplantes renales, esta viremia persistentemente elevada se asoció a una mayor tasa de rechazo, una aparición de nefropatía por el virus BK en el 14% de los trasplantados y una peor función renal, si bien no se describen estos resultados únicamente para el subgrupo de trasplante renopancreático (194). La información es más escasa para otros tipo de trasplante pancreático: solo un estudio hasta la fecha ha evaluado la prevalencia de replicación de virus BK en el trasplante de páncreas aislado, siendo ésta del 11% con diagnóstico mediante citología urinaria (195). Una reciente revisión sistemática concluye que la información es escasa, y que se necesitan estudios prospectivos para caracterizar mejor tanto la prevalencia como las implicaciones de la viruria y la viremia por BK en los receptores de trasplante de páncreas (196).

En cuanto a otros herpes virus, se estima que la incidencia de la infección por el **virus varicela-zóster** aumenta de manera considerable en el receptor de órgano sólido con respecto a la población general (22 casos por cada 1000 pacientes-año, frente a 1,5-3 casos por cada 1000) durante el primer año postrasplante (197, 198), si bien la

mayoría de ellos no requiere sin embargo hospitalización y tiene buena respuesta a tratamiento oral (199).

En el caso de los **virus herpes simplex** 1 y 2, entre un 35 y un 68% de los receptores de órgano sólido sin profilaxis antiviral desarrollarán la enfermedad, habitualmente a las 2-3 semanas postrasplante y, en general, leve (200, 201). Son factores de riesgo el empleo de OKT3, de globulina antitimocítica y el uso de micofenolato. Aquellos casos, excepcionales, con enfermedad diseminada y hepatitis pueden tener una mortalidad de hasta el 60-80%. Tanto aciclovir y valaciclovir como valganciclovir son antivirales útiles en la prevención de la reactivación de herpes simplex (202).

2.5.Resultados del trasplante

Las mejoras de los resultados del trasplante de páncreas ha sido notoria en las últimas décadas. En la actualidad la supervivencia del paciente es la norma y los pacientes refieren experimentar una mejor calidad de vida, una mayor satisfacción con su vida social y sexual, con una mayor conciencia de independencia y control de la enfermedad, notando asimismo más fácil el manejo de la medicación postrasplante que el de la diabetes (203, 204).

Globalmente, durante el primer año, la incidencia de rechazo fue del 16%, siendo mayor entre los receptores de páncreas aislado que en aquellos que reciben un trasplante simultáneo reno-pancreático (12).

2.5.1. Trastornos linfoproliferativos postrasplante

Los denominados trastornos o desórdenes linfoproliferativos postrasplante (PTLD) son una complicación infrecuente en los receptores de un trasplante de órgano sólido (0,1-1%) donde la gran mayoría de ellos están relacionados con la infección por el VEB. La incidencia es mayor entre los receptores de un trasplante pulmonar o cardíaco, que en el resto de los trasplantes (205). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación son la infección primaria y la carga de inmunosupresión junto a la evolución de la viremia del VEB. El más importante de ellos es la discordancia serológica frente a VEB del donante y el receptor; esto es cuando nos encontramos ante un receptor seronegativo que recibe un injerto de un

donante seropositivo. . Estos pacientes pueden tener entre 5 y 12 veces más riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo postrasplante (206, 207).

En los últimos datos disponibles de la *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN)/*United Network for Organ Sharing* (UNOS) este seroestatus negativo para el VEB aumentaba de manera importante el riesgo de PTLD hasta un 7% a los 5 años. En el caso del trasplante simultáneo de páncreas-riñón el riesgo a 5 años es menor al 1%, si bien se triplica para aquellos receptores seronegativos (12).

2.5.2. Supervivencia del injerto

La pérdida precoz del injerto pancreático ha descendido desde el 14% en los años 1999-2000, al 12% en 2005-2006, y más actualmente al 8,2% en 2013-2014 (6, 12). La supervivencia media del mismo ha pasado de 9 años en 1991 a casi 15 años en 2010 en el caso del trasplante simultáneo de páncreas y riñón.

Del mismo modo, la supervivencia por cualquier causa del injerto renal es actualmente del 95%, 81% y 61% al año, 5 y 10 años (12).

La causas más frecuentes de pérdida del injerto son el rechazo agudo y las complicaciones técnicas postquirúrgicas como la trombosis del injerto. Éstas últimas vienen a significar la pérdida del injerto del 7-9% de los trasplantes pancreáticos (30, 31).

2.5.3. Supervivencia del paciente

La mortalidad relacionada con el trasplante pancreático ha descendido de manera notable. Con una mortalidad al año entre los años 1991-1995 del 8%, ha pasado a cuatro veces menos, el 2%, en 2012-2013. En la actualidad la supervivencia del receptor de trasplante pancreático a los 5 años es del 93% para el simultáneo, 91% en el páncreas después de riñón, y del 78% en el páncreas aislado. Esta supervivencia no es diferente entre los receptores diabéticos tipo 1 y tipo 2 (12).

3. JUSTIFICACIÓN

3.JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones infecciosas en los receptores de trasplante de páncreas constituyen la principal causa de morbilidad y conllevan un mayor tiempo de hospitalización, mayor tasa de reingresos y mayores costes económicos (46, 208, 209).

A diferencia de otros tipos de trasplante, la información en cuanto a la epidemiología de las infecciones y sus factores de riesgo es todavía limitada en el trasplante pancreático. Más aún, existe una fuerte discrepancia en la literatura, en muchas ocasiones sin una clara definición de cada proceso infeccioso, que hacen los datos difícilmente comparables. La mayoría de los estudios están enfocados a infecciones relacionadas con el acto quirúrgico, complicaciones infecciosas a corto plazo o en un tipo específico de infección, pero son escasos los estudios detallados con un número suficiente de pacientes y un largo seguimiento. La consolidación, durante estos años de la técnica quirúrgica, de nuevos esquemas de inmunosupresión y profilaxis infecciosa ha modificado la incidencia de las mismas, si bien ello puede haber conllevado también la aparición de nuevas infecciones o de microorganismos multirresistentes (9).

Como consecuencia, no hay un estándar en el cuidado del receptor de trasplante pancreático. Para aproximarnos a la construcción de un estándar a imagen y semejanza de lo que ocurre en el trasplante hepático o renal aislado, es fundamental aumentar nuestro conocimiento de la epidemiología de las infecciones y sus factores de riesgo, lo que nos permitiría validar diferentes aproximaciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas dirigidas a mejorar globalmente los resultados de este tipo de trasplante.

4. HIPÓTESIS

4.HIPÓTESIS

Las complicaciones infecciosas tras un trasplante de páncreas son diferentes, tanto en frecuencia como en presentación clínica y etiología a las que ocurren en otros tipos de trasplante incluido el renal aislado. Su aparición temporal en el postrasplante diverge en función del tipo de infección. Existen una serie de factores que condicionan un mayor riesgo para su desarrollo en este tipo específico de trasplante y que no se pueden inferir de manera automática de los que ocurren en otros trasplantes mejor estudiados. Un exhaustivo análisis de la epidemiología y la identificación de estos factores de riesgo permitirían una mejor selección de donantes y receptores, y la identificación de pacientes de más alto riesgo de modo que se pudieran individualizar estrategias de prevención y seguimiento de los mismos. En definitiva, se podría así disminuir la tasa de infección, complicación que constituye una de las causas más importantes de morbi-mortalidad de estos pacientes.

5. OBJETIVOS

5.OBJETIVOS

5.1.Principal

1. Describir la epidemiología, incidencia y cronología de las infecciones graves en pacientes receptores de un trasplante de páncreas.

5.2.Secundarios

2. Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de las principales complicaciones infecciosas.
3. Comparar la incidencia postrasplante de la infección de la herida quirúrgica y del tracto urinario según el tipo de derivación exocrina del páncreas realizada (vesical o entérica).
4. Analizar la relevancia de las complicaciones infecciosas en el resultado a largo plazo de la función del injerto pancreático.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.MATERIAL Y MÉTODOS

6.1.Diseño del estudio

Estudio de cohorte histórica (longitudinal retrospectivo) con revisión de los historiales clínicos de pacientes sometidos a trasplante de páncreas-riñón.

6.2.Población y ámbito del estudio.

Se trata de un estudio desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, España. Dicho centro es un hospital universitario de la zona sur de Madrid con 1287 camas de hospitalización, y el segundo en experiencia en España en trasplante de páncreas (10, 11).

Se incluyeron todos los pacientes con trasplante de páncreas o páncreas-riñón de manera consecutiva durante el período de estudio que se especifica más adelante.

Fueron excluidos aquellos que recibieron el injerto pancreático como parte de un trasplante multivisceral en el que se incluyeron órganos diferentes al riñón.

6.3.Periodo del estudio

El periodo de inclusión comprende desde el inicio del programa de trasplante en marzo de 1995 en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, hasta septiembre de 2008.

El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente, la pérdida del injerto o hasta la fecha final de seguimiento, establecida en abril de 2010.

6.4.Protocolo de actuación en los donantes

6.4.1. Selección de donantes

La selección de los donantes se realizó según el protocolo de Trasplante Pancreático del Hospital Universitario 12 de Octubre, de acuerdo con los criterios de muerte cerebral que se exponen en el Real Decreto 426/1980, que desarrolla la Ley 30/79, sobre extracción y trasplante de órganos.

Los criterios de aceptación fueron (35): edad entre 10 y 50 años, peso superior a 28 kg., y ausencia de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2 en el donante o familiar de primer grado afecto de diabetes tipo 1, pancreatitis crónica, traumatismo o

intervenciones pancreáticas, esplenectomía, enfermedad tumoral excepto piel y cerebro, infección activa (sepsis, tuberculosis, hepatitis, infección por VIH, sífilis), ser usuario activo de drogas por vía parenteral. Asimismo el órgano debe ser considerado como apto en la visualización macroscópica por parte del equipo quirúrgico debiéndose descartar la presencia de arterioesclerosis marcada en la arteria mesentérica superior o en el tronco celiaco.

Adicionalmente, el donante debía cumplir unas condiciones de estabilidad hemodinámica y de función renal: TAS >100 mmHg, presión venosa central >5 cm H₂O, presión parcial de O₂ de 100 mmHg y saturación arterial del 95%, con ritmo de diuresis de \geq 50 ml/hora, con unos niveles de creatinina en sangre al ingreso dentro de la normalidad.

6.4.2. Obtención del injerto

De manera resumida se expone la técnica estándar de extracción del bloque duodeno-páncreas por el equipo de Cirugía de nuestra institución, responsable de toda la actividad quirúrgica llevada a cabo en los pacientes incluidos en el presente estudio (35, 210). La cirugía se inicia con una incisión cruciforme (xifopubiana y transversal supraumbilical), se disecan y liberan las vísceras y vasos (figura 1). Posteriormente, se moviliza por completo el colon transverso para permitir el posterior aislamiento del páncreas del retroperitoneo, procediendo a la sección de los ligamentos colo-esplénico y espleno-diafragmático iniciándose la movilización espleno-pancreática distal.

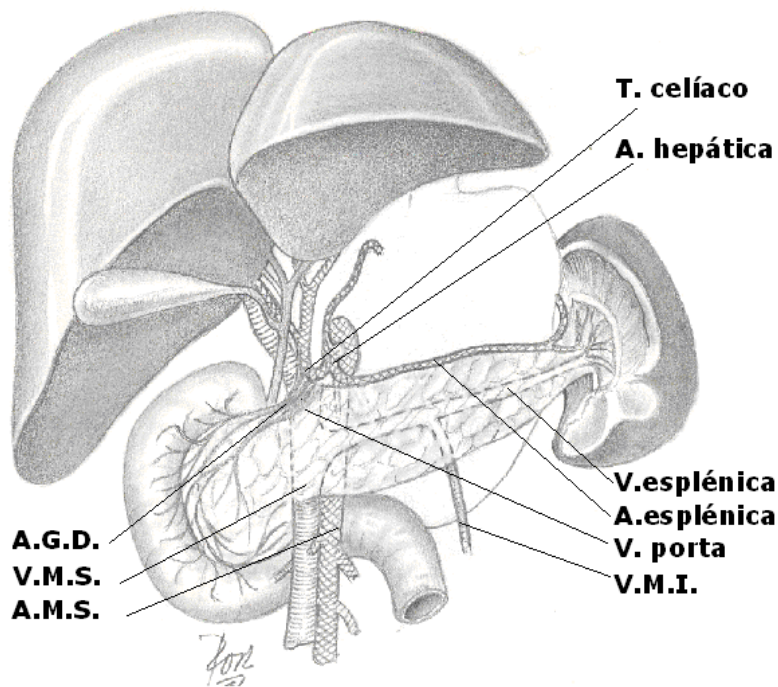


Figura 1. Relaciones anatómicas de duodeno y páncreas.

Nomenclatura: V.M.S.: vena mesentérica superior. A.M.S.: arteria mesentérica superior. V.M.I.: vena mesentérica inferior. A.G.D.: arteria gastroduodenal. Cortesía del Dr. Jiménez Romero (con permiso).

Para esterilizar el duodeno se aspira por la sonda nasogástrica avanzándola hasta la luz duodenal. A continuación se irriga con una solución de 300 cc de agua destilada, 1 gr de cefalotina y 50 mg de anfotericina B o fluconazol. Una vez hecho esto se retira la sonda nasogástrica, seccionando con una grapadora lineal la primera porción duodenal a 0,5 cm. del píloro. La disección del páncreas del retroperitoneo es roma, liberándolo finalmente de todas las estructuras vecinas. Efectuando una maniobra de Kocher se moviliza el duodeno y la cabeza del páncreas. Se secciona el primer asa yeyunal con una grapadora lineal, perfundiendo la solución de preservación (solución de Belzer o de Celsior) por la aorta, drenando por la cava así como del territorio portal evitando la perfusión en exceso del páncreas. Finalmente, se procede a la extracción del injerto compuesto por el duodeno-páncreas y el bazo (figura 2). La luz del yeyuno proximal se lava con solución de cefalotina y anfotericina.

En el caso de pacientes con riesgo de parada cardíaca inminente se emplea una técnica de extracción rápida, que puede ser en bloque.

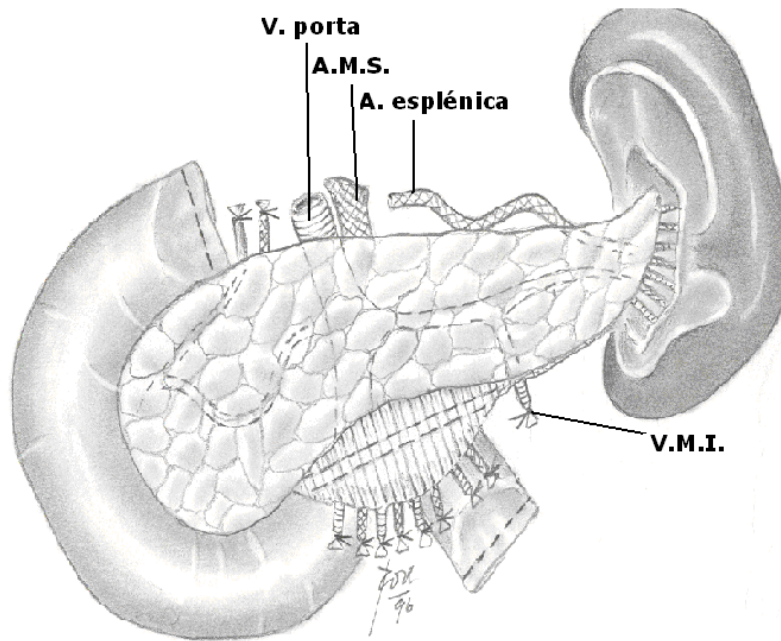


Figura 2. Injerto duodeno-pancreático.

Cortesía del Dr. Jiménez Romero (con permiso).

6.4.3. Preparación del injerto en banco

Se sumerge en solución de Wisconsin o Celsior a 4° C. Se realiza la esplenectomía. Se disecan los vasos y se reseca el duodeno redundante a 3 cm. de la papila. Los extremos duodenales se cierran en 3 planos: el más interno con grapado, un segundo con sutura continua y un tercero con puntos entrecortados, ambos con polipropileno 4/0. La reconstrucción arterial se realiza mediante un injerto en “Y” invertida de arteria ilíaca común y sus ramas, que se anastomosan con la arteria esplénica y con la arteria mesentérica superior (figura 3).

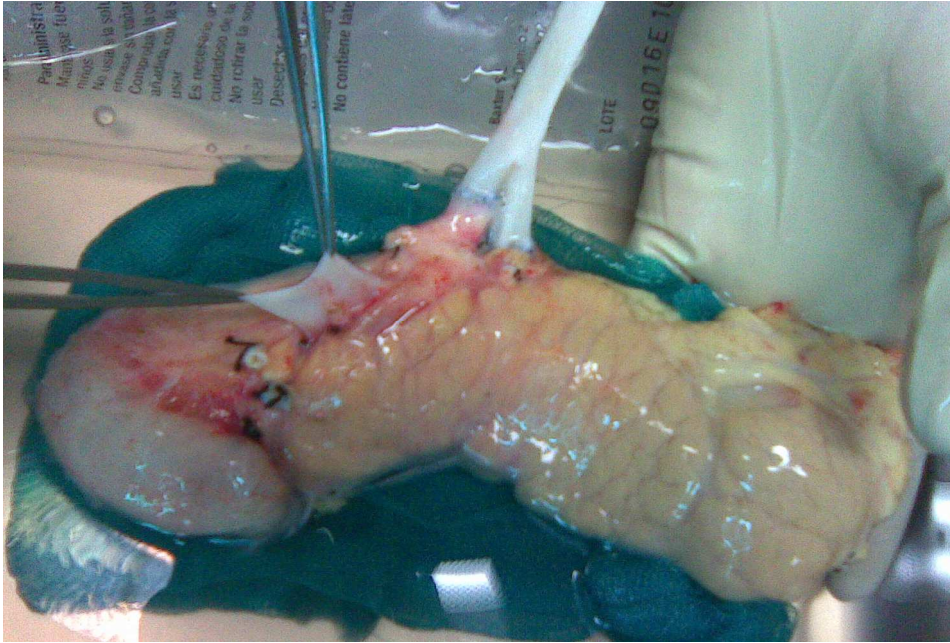


Figura 3. Reconstrucción arterial del injerto en banco.

Cortesía del Dr. Jiménez Romero (con permiso).

6.5. Protocolo de actuación en los receptores

6.5.1. Selección de receptores y protocolo de estudio preoperatorio

La **selección de los candidatos** fue realizada por los facultativos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales en colaboración estrecha con los del Servicio de Nefrología y Urología. Se consideraron candidatos los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal avanzada en diálisis o con aclaramiento de creatinina < 40 ml/min que precisaban de un doble trasplante pancreático y renal (trasplante simultáneo de páncreas-riñón), que se beneficiaran de un trasplante pancreático tras haber recibido un trasplante renal con función estable (trasplante de páncreas después de renal), y a los pacientes que precisaban un retrasplante pancreático.

El **estudio preoperatorio** fue uniforme en todos los candidatos y consta de manera protocolizada de anamnesis, exploración física general, exploración oftalmológica, neurológica, cardiológica, vascular periférica, urológica, y digestiva. Se realiza un estudio analítico de sangre y orina extenso, que incluye estudios de histocompatibilidad (grupo ABO, Rh, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA y

crossmatch), hemocultivos, serologías (hepatitis B y C, VIH, VEB, VHS, VVZ, CMV y lúes). Asimismo se solicita ecografía abdominal y angio-TAC aorto-iliaco con reconstrucción coronal en todos los candidatos.

6.5.2. Técnica quirúrgica en el receptor.

Tras el rasurado e higiene preoperatoria de los pacientes se procedía a la colocación de sonda nasogástrica y vesical. Se extrajeron cultivos de sangre, orina y frotis faríngeo. Posteriormente se realizaba una laparotomía media infraumbilical con prolongación supraumbilical de 4-5 cm y la disección del ciego y del ileon terminal con disección de los vasos ilíacos y la vena cava abdominal distal, así como la cara vesical para facilitar la posterior anastomosis duodeno-vesical (cara posterior de la vejiga) y uretero-vesical en el caso de un trasplante renal simultáneo.

Implantación del injerto. Los injertos pancreáticos se implantan en localización intraperitoneal. Se realizan las anastomosis vasculares. La vena porta del injerto se anastomosa con el extremo distal de la cava, o bien con la vena iliaca común.

Derivación de la secreción exocrina (35, 211). En cualquiera de las derivaciones se tomaba en primer lugar una muestra del contenido de la luz duodenal para cultivo de aerobios, anaerobios y de hongos. El tipo de derivación del injerto (vesical o entérica, ver figura 4) se realizó a criterio del cirujano según sus preferencias y la anatomía del paciente. No se realizaron otras técnicas diferentes de derivación en ninguno de los pacientes.

A) Derivación vesical. En el caso de sutura manual se realiza la anastomosis del duodeno latero-lateral en la región postero-superior derecha de la vejiga. La sutura instrumental se realiza con grapadora circular tras realización de dos incisiones en vejiga completando la duodeno-cistostomía mediante una sutura interna hemostática y se cierra por planos. Se procede al cierre del duodeno distal mediante grapadora y sutura, y finalmente se procede al cierre de la cara anterior de la vejiga.

B) Derivación intestinal. Se realiza la derivación de la secreción exocrina del páncreas a un asa de yeyuno en posición latero-lateral o bien en “Y” de Roux.

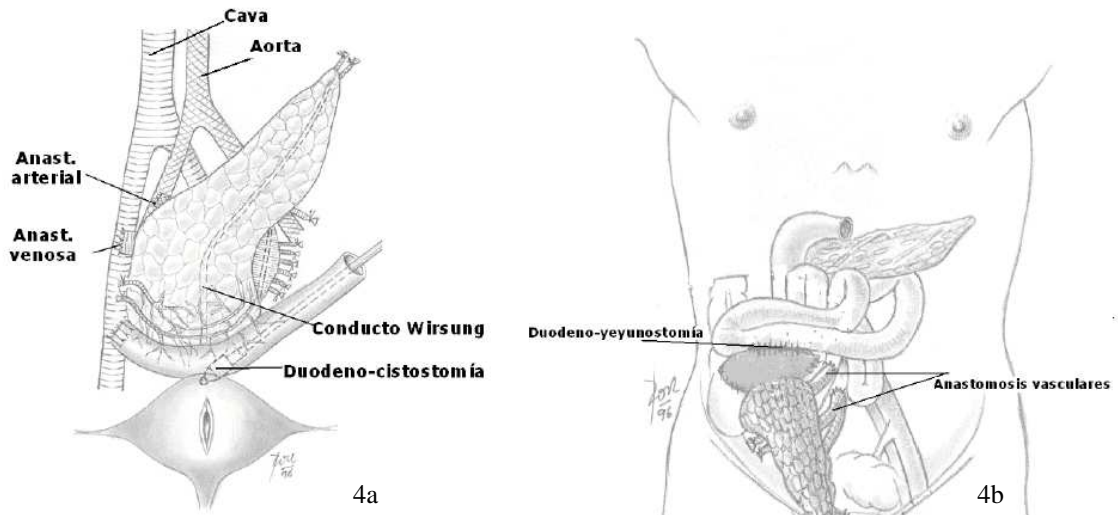


Figura 4. Anastomosis del injerto pancreático.

a) Derivación exocrina a vejiga. b) Derivación entérica con anastomosis duodeno-yeyunal en “Y” de Roux. Cortesía del Dr. Jiménez Romero (con permiso).

Posteriormente se revisa la cavidad abdominal y se lava la vejiga con 300 mL de una solución de antifúngico (10mg/L de anfotericina en agua destilada o fluconazol) y antibiótico (1g/L de cefalotina en suero salino). Se comprueba la hemostasia y se irriga de nuevo la cavidad con 3 litros de solución antibiótica y otros 3 litros de solución antifúngica, instalándose finalmente los drenajes y cerrando la laparotomía. En su caso, posteriormente, se procedía al implante del riñón vía extraperitoneal en fosa iliaca izquierda.

En el postoperatorio se administraba nutrición parenteral a las 24 horas de la cirugía y en cuanto desaparecía el íleo paralítico, se iniciaba la alimentación oral.

6.6. Inmunosupresión

En la gran mayoría de los casos, el régimen de inmunosupresión empleado incluía cuatro fármacos: inducción con globulina antitimocítica (ATG o Timoglobulina®) (1,5 mg/kg/día; rango entre 6 y 12 días), tacrolimus (0,2 mg/kg/día, con niveles séricos objetivo iniciales de 10-15 ng/ml), azatioprina (AZA) (1,5-2 mg/kg/día) o micofenolato mofetilo (MMF) (1–2 g/día), y esteroides.

Solamente se empleó basiliximab en lugar de timoglobulina como terapia de inducción en los receptores que mostraron reacción alérgica a la misma (dosis de 20 mg.

el primer y cuarto días). Se realizaba para ello antes de su infusión una prueba cutánea de la preparación de Timoglobulina®. La ciclosporina A (CyA) se utilizó únicamente en los 2 primeros trasplantes. El tratamiento con azatioprina se mantuvo durante el primer mes postrasplante en el caso de que no existiera ninguna complicación quirúrgica (fístula urinaria o pancreática, dehiscencia de herida quirúrgica). Los casos en que se pautó azatioprina, ésta se sustituyó por micofenolato mofetilo en las revisiones en consulta en un periodo no inferior a los 2 meses.

La pauta de esteroides fue la misma en todos los casos (6-metilprednisolona: antes de bajar a quirófano: 250 mg. i.v.; al desclampar: 250 mg. i.v; y posteriormente 1^{er} día: 125 mg. i.v., 2^o día: 100 mg. i.v., 3^{er} día a 10 días: 0,5 mg/kg/día. La dosis de corticoides era de 20 mg/día, entre los días 10-15. A partir del primer mes, se comenzaba con una reducción progresiva para alcanzar al final del primer año una dosis no superior a 5-10 mg/día).

Los episodios de rechazo agudo fueron tratados mediante bolos de esteroides y anticuerpos (timoglobulina o basiliximab) en caso de corticorresistencia.

6.7.Profilaxis antibiótica

Como se comentó previamente, para esterilizar el duodeno del donante en la extracción se aspiró por la sonda nasogástrica avanzándola hasta la luz duodenal. A continuación se irrigó con una solución de 300 cc. de agua destilada, 1 gr. de cefalotina y 50 mg. de anfotericina B.

Durante la inducción anestésica se administró al receptor vancomicina y ceftazidima i.v. y se procedió a la colocación de una sonda nasogástrica y vesical. Una vez terminada la derivación de la secreción exocrina se procedió a revisar la cavidad abdominal. Se lavó la vejiga con 300 cc. de una solución de antifúngico (10 mg/L de anfotericina en agua destilada o fluconazol) y antibiótico (1 g/L de cefalotina en suero salino). Se comprobó una vez más la hemostasia, se irrigó la cavidad con 3 litros de solución antibiótica y otros 3 litros de solución antifúngica, y se colocaron los drenes procediendo al cierre de la laparotomía.

En todos los pacientes se administró vancomicina (1 g i.v. antes de bajar a quirófano, y posteriormente según función renal -habitualmente 1 g cada 48-72 horas-) y ceftazidima i.v. (1 g i.v. antes de bajar a quirófano. Posteriormente ajustado a la función renal (ClCr >50 ml/min: 1 g/8 horas; Ccr 10-50 ml/min: 1 g/24 horas; Ccr < 10 ml/min: 1 g/48 horas)) durante 3 días, seguido de ciprofloxacino y fluconazol (100

mg/día) vía oral hasta el alta o durante un máximo de 42 días. Recibieron asimismo cotrimoxazol (800/160 mg.) 3 días en semana durante los primeros 6 meses.

La profilaxis para la infección por citomegalovirus cambió a lo largo del tiempo. Todos los pacientes recibieron ganciclovir i.v. (5 mg/Kg/24 h., ajustado a función renal) mientras que eran tratados con ATG. Además, los receptores con serología positiva para CMV recibieron uno de los siguientes regímenes: a) ninguna otra profilaxis (desde 1995 hasta abril de 1999); b) terapia anticipada guiada por la determinación de antigenemia pp65 (desde septiembre de 2002 hasta diciembre de 2004); o c) profilaxis universal con ganciclovir o valganciclovir ajustado a función renal durante las 12 primeras semanas tras el trasplante (desde mayo de 1999 hasta septiembre de 2008, excepto el periodo antes mencionado desde septiembre del 2002 a diciembre de 2004).

A los receptores seronegativos para CMV que recibieron un injerto de un donante seropositivo se les administró profilaxis con ganciclovir o valganciclovir durante las primeras 12 semanas postrasplante (163).

La dosis de valganciclovir administrada fue de 450 mg/ 12 horas, si función renal normal; 450 mg/ 24 horas, si Ccr: 40-60 ml/ min, o 450 mg/dos días en semana si ClCr entre 10 y 25 ml/min.

6.8. Definiciones operativas

Definiciones de episodio de infección.

Se definió una infección como grave a aquella que requirió de tratamiento antibiótico sistémico así como ingreso hospitalario durante al menos 24 horas. Se definió como infección recurrente cuando el paciente presentó más de dos episodios de infección.

Las definiciones de cada tipo de infección se han realizado acorde a las establecidas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos y de la *National Healthcare Safety Network* (NHSN) (212). Estas definiciones de consenso se redactan desde un punto de vista de vigilancia epidemiológica y son especialmente útiles para comparaciones entre distintos centros.

No obstante, fueron adaptadas en este estudio algunas de las definiciones mencionadas. La bacteriuria asintomática y la viremia asintomática por citomegalovirus fueron específicamente excluidas del análisis. Del mismo modo, la definición de

infección urinaria ha sido adaptada según se especifica más adelante para solventar el problema de diagnóstico diferencial entre cistitis química e infección del tracto urinario bajo en presencia de derivación exocrina pancreática a vejiga, puesto que el empleo de la definición del documento de consenso conllevaría a interpretar todo episodio similar como infeccioso independientemente de que se aísle microorganismo o no, o de que no haya sido necesario tratamiento antimicrobiano para su resolución. Se exige por ello la presencia de nitritos positivos, tinción de Gram en orina no centrifugada o urocultivo con $\geq 10^5$ microorganismos por mL (o $\geq 10^2$ microorganismos por mL en un paciente bajo tratamiento antibiótico apropiado).

No son consideradas infecciones las siguientes condiciones:

- Colonización: la presencia de microorganismos en la piel, o mucosas, heridas abiertas, o en secreciones pero que no causan signos o síntomas adversos
- Inflamación: resultante como respuesta al daño tisular o a estimulación por agentes no infecciosos, tales como químicos.

En aquellos tipos de infección, en los que así se especifica, es suficiente el criterio del cirujano o médico que realiza el diagnóstico, sin requerir otros criterios diagnósticos adicionales.

Criterios para tipos específicos de infección.

Las distintas infecciones han sido clasificadas en 13 categorías mayores (212). Se detallan las más relevantes en el presente estudio. Se incluye asimismo la definición de infección por *Clostridium difficile* (213).

- **Infección del tracto urinario sintomática.** Debe cumplir al menos uno de los siguientes hallazgos: (1) Un signo o síntomas sin otra causa conocida (fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, urgencia miccional, disuria, polaquiuria o dolor suprapúbico más un cultivo de orina positivo ($\geq 10^5$ microorganismos por mL) con no más de 2 especies aisladas diferentes. (2) Dos de dichos signos o síntomas sin otra causa conocida y al menos 1 de: a) esterasa leucocitaria y/o nitritos positivos en la tira reactiva de orina; b) piuria ($\geq 10^3$ leucocitos/campo de orina no centrifugada); c) identificación de microorganismos en una tinción de Gram en orina; d) al menos 2 urocultivos con aislamiento repetido del mismo uropatógeno (bacteria Gram negativa o *Staphylococcus saprophyticus*) con $\geq 10^2$ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL en muestras obtenida por punción suprapúbica; e) $\leq 10^5$ UFC/mL de un único uropatógeno (bacteria Gram negativa o

Staphylococcus saprophyticus) en un paciente tratado con un antimicrobiano efectivo.

- **Infección de la herida quirúrgica:** entre las que se incluyen las infecciones relacionadas con la incisión tanto superficial como profunda, y las de órgano/espacio. No se consideran infecciones de herida quirúrgica los abscesos mínimos de los puntos de sutura.

La infección superficial de la incisión se debe haber producido durante los 30 días posteriores a la operación y afecta únicamente a la piel y al tejido celular subcutáneo del lugar de la incisión. Se ha de cumplir al menos uno de los criterios siguientes: (1) Exudado purulento de la incisión superficial. (2) Aislamiento de un microorganismo en el cultivo de un líquido o de un tejido procedente de la incisión superficial (a partir de una muestra obtenida asépticamente). (3) Al menos uno de los signos o síntomas de infección siguientes: dolor o hipersensibilidad al tacto o a la presión, o inflamación localizada (calor, tumefacción o eritema); y, en ambos casos, el cirujano ha abierto deliberadamente la incisión superficial y ésta tiene un cultivo positivo o no se cultiva. Si el cultivo es negativo sin tratamiento antibiótico, no se considera infección. (4) Diagnóstico de infección superficial de la incisión realizada por un cirujano u otro médico a cargo del paciente.

Infección profunda de la incisión. Se produce durante los 30 días posteriores a la operación si no se ha colocado ningún implante (o durante el primer año si se ha colocado alguno) y la infección afecta a los tejidos blandos profundos (p.e.; fascia y paredes musculares). Se ha de cumplir al menos uno de los criterios siguientes: (1) Exudado purulento de la zona profunda de la incisión, pero no de los órganos o espacios. (2) La incisión profunda se abre espontáneamente o la abre el cirujano cuando el paciente presenta como mínimo uno de los signos o síntomas siguientes: a) fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$); b) dolor localizado o hipersensibilidad al tacto o a la presión; y tiene un cultivo positivo o no se cultiva. Si el cultivo es negativo sin tratamiento antibiótico, no se considera infección. (3) Durante una nueva intervención, o por inspección directa o estudio histopatológico o radiológico, se detecta un absceso u otra evidencia de infección que afecta a los tejidos profundos de la incisión. (4) Diagnóstico de infección profunda de la incisión realizada por un cirujano u otro médico a cargo del paciente.

Las infecciones que fueron tanto superficiales como profundas de la incisión se catalogaron como profundas.

Infección de órgano o espacio. La infección está relacionada con el procedimiento quirúrgico y, además, afecta cualquier parte anatómica (órgano o

cavidad) del campo quirúrgico (excluyendo la incisión) que haya sido manipulada o abierta durante la cirugía. Además, se ha de cumplir al menos uno de los criterios siguientes: (1) Líquido purulento recogido con un drenaje colocado en un órgano o espacio. (2) Aislamiento de microorganismos en muestras obtenidas asépticamente a partir de fluidos o tejidos procedentes de órganos o espacios. (3) Durante una nueva intervención, o por inspección directa o por estudio histopatológico o radiológico, se detecta un absceso u otra prueba de infección que afecta algún órgano o espacio. (4). Diagnóstico de infección quirúrgica de órgano o espacio realizado por un cirujano u otro médico a cargo del paciente. No se fija sin embargo la obligatoriedad de que se produzca durante los 30 días posteriores a la operación si no se ha colocado ningún implante (o durante el primer año si se ha colocado alguno), para considerar también todas aquellas complicaciones propias del trasplante de páncreas como las infecciones derivadas de una dehiscencia tardía de la anastomosis (29).

- **Bacteriemia relacionada con catéter vascular** (213). Se deben cumplir los siguientes criterios: (1) El paciente tiene un hemocultivo positivo por un patógeno reconocido; o el paciente presenta uno de los signos o síntomas siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos o hipotensión, y dos hemocultivos positivos por un contaminante habitual de la piel (a partir de dos muestras de sangre diferentes, extraídas en un intervalo de 48 horas). Los contaminantes cutáneos habituales son *Staphylococcus* coagulasa negativo (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, etc.), *Micrococcus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* sp. y *Corynebacterium* sp. (2) No hay focos aparentes, el hemocultivo ha sido sacado del mismo catéter y se cumplen uno o más de los criterios diagnósticos siguientes: a) Cultivo semicuantitativo (> 15 UFC/segmento del catéter) o cuantitativo ($> 10^3$ UFC/segmento del catéter) con aislamiento del mismo microorganismo en sangre periférica (misma especie y mismo antibiograma). b) Hemocultivos cuantitativos con aislamiento del mismo microorganismo, con una proporción 5:1 entre la sangre obtenida de cualquiera de las luces de un catéter vascular y obtenida de una vena periférica. c) Tiempos de positividad de los hemocultivos superior a 2 horas entre los obtenidos de una vena periférica y los obtenidos de la luz de un catéter vascular. d) Signos inflamatorios o secreción purulenta en el punto de inserción o en el trayecto del túnel subcutáneo, con cultivo positivo por el mismo microorganismo. e) Mejora de los signos y síntomas clínicos en las 48 horas siguientes a la retirada del catéter o de un tratamiento apropiado.

Para el diagnóstico clínico de bacteriemia relacionada con un catéter venoso periférico, es necesaria la presencia de signos de flebitis (induración, dolor o signos inflamatorios en el punto de inserción o en el trayecto del catéter).

El protocolo local en caso de temperatura mayor de 38°C o tiritona implicaba la extracción de al menos 2 sets de hemocultivos incluyendo uno de una de las luces del catéter central si éste se encuentra implantado, así como la realización de otros cultivos y test diagnósticos que estén indicados según la situación clínica.

- **Neumonía nosocomial.** Se requirió para su diagnóstico una prueba de imagen compatible con neumonía, y además uno de los signos o síntomas siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida, leucocitosis (>12.000 leucocitos/ mm^3) o leucopenia (<4.000 leucocitos/ mm^3) y, como mínimo, uno de los criterios siguientes (salvo si no hay diagnóstico microbiológico, donde el paciente ha de presentar dos o más): a) aparición de esputo purulento o cambio en las características de éste (color, olor, cantidad y consistencia); b) tos, disnea o taquipnea; c) auscultación indicativa (crepitaciones, roncus, sibilantes); o d) agravamiento del intercambio de gases (desaturación de oxígeno o aumento de la necesidad de oxígeno o de ventilación).

En caso de pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente, se debía disponer al menos dos pruebas radiológicas seriadas. Se debía evidenciar infiltrado parenquimatoso nuevo o progresivo, consolidación o cavitación.

La neumonía podía o no estar documentada microbiológicamente. El diagnóstico clínico por parte del cirujano o médico responsable no es criterio suficiente para establecer el diagnóstico de neumonía nosocomial.

- **Infección por *Clostridium difficile*.** Criterios diagnósticos: paciente con diarrea (definida como > 3 deposiciones no formadas en 24 horas consecutivas o menos) o megacolon tóxico sin ninguna otra causa conocida, que cumpliera al menos uno o más de los criterios siguientes: (1) Muestra de heces con resultado de laboratorio positivo para la toxina A o B de *C. difficile*, o aislamiento de una cepa productora de toxinas en las heces o detección con técnicas moleculares de una cepa productora de toxina. (2) Examen endoscópico, quirúrgico o histológico que confirmara el diagnóstico de colitis pseudomembranosa.

En cuanto a la **infección por citomegalovirus**, la viremia se definió como el aislamiento de CMV por cultivo de la sangre del paciente. La antigenemia consistió en la detección directa del antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica. ADNAemia y ARNemia se definieron como la detección de ADN y ARN, respectivamente, en muestras de plasma, sangre completa o leucocitos.

El diagnóstico de **enfermedad por CMV** requería la presencia de sintomatología clínica junto a la demostración de infección viral bien mediante métodos virológicos o anatomopatológicos (214). La enfermedad por CMV incluyó tanto el diagnóstico de síndrome viral por CMV como el de afectación visceral por el mismo. El síndrome viral se definió por la presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ asociada a la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: leucopenia <4000 células/mm³, presencia de más del 3% de linfocitos atípicos, trombocitopenia $<100,000$ /mm³, con o sin elevación de transaminasas, junto con la detección de infección por CMV en sangre.

Para el diagnóstico de certeza de afectación visceral por CMV se requería la presencia de un cuadro clínico-analítico compatible junto con la presencia de lesiones histológicas en una biopsia y/o cultivo positivo para CMV en la misma. En casos con hepatitis o infección gastrointestinal, el diagnóstico de enfermedad invasiva por CMV podía ser confirmado por inmunohistoquímica o por hibridación del ADN *in situ* (215).

Para aquellos pacientes sin evidencia histopatológica, el diagnóstico de enfermedad visceral por CMV probable requirió una clínica compatible, antigenemia o viremia positiva, y respuesta clínica y/o virológica al tratamiento específico con ganciclovir o valganciclovir.

Se reserva el término **profilaxis universal**, para la prevención del desarrollo de la enfermedad mediante tratamiento antiviral a los pacientes en riesgo cuando no existe sospecha clínica ni datos microbiológicos de infección. El **tratamiento anticipado** (o “*preemptive therapy*”) consiste en el inicio de un tratamiento antiviral precoz dirigido en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV (detectada por la monitorización regular en sangre de ADN o antigenemia viral). Para la detección de antigenemia se empleó una técnica de inmunofluorescencia del antígeno pp65 (MonoFluo kit CMV, Laboratorios Bio-Rads, S.A., Barcelona, España). Durante todo el periodo de estudio ésta se realizó en el mismo laboratorio y por el mismo personal de laboratorio. Los pacientes asignados al protocolo de tratamiento anticipado recibieron tratamiento cuando presentaron un nivel de antigenemia $> 25/200,000$ leucocitos.

En cuanto a las **resistencias**, se denominó *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MR) a aquella con resistencia en el antibiograma al menos a tres de 6 antibióticos, incluyendo amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, piperacilina, ceftazidima e imipenem. Se consideró panresistente (PR) sólo si la cepa era resistente a todas las clases de antimicrobianos antipseudomónicos, como son las penicilinas con actividad frente a *Pseudomonas*, cefalosporinas, carbapenems, monobactams, quinolonas, aminoglucósidos y polimixinas. *A. baumannii* multirresistente fue definido como resistente a al menos cinco de los siguientes antibióticos: ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam, ceftriaxona, ceftazidima, imipenem, gentamicina, amikacina y trimetropim-sulfametoxazol; fue considerado panresistente si lo era a antibióticos representantes de todas las categorías anteriores y además al sulbactam, a una tetraciclina (minociclina o doxiciclina) y tigeciclina (216).

Se clasificó a los pacientes con **enfermedad arterial periférica** en función de un diagnóstico clínico (claudicación intermitente) confirmado por radiología (estudio doppler, arteriografía o angio-TAC aortoiliaco).

Se definió **pancreatitis del injerto** como la elevación de la cifra de amilasa dos veces por encima del valor normal de laboratorio, junto con criterios clínicos o radiológicos compatibles con lesión pancreática.

Se consideró **relaparotomía** a aquel procedimiento quirúrgico que implicaba la reapertura de los espacios intraperitoneal o retroperitoneal (56).

La **trombosis del injerto** (arterial o venoso) se diagnosticó por la clínica (dolor, fiebre, drenaje hemático) y se confirmó por pruebas de imagen (eco-doppler, angio-TAC y arteriografía) o por relaparotomía.

La **disfunción grave del injerto** renal fue definida como la necesidad de diálisis, mientras que la disfunción grave del injerto pancreático se definió en función de que el paciente precisara tratamiento insulínico permanente al final del seguimiento.

6.9. Variables

Se recogieron para su análisis numerosas variables relativas tanto a las características del receptor y del donante, como otras relacionadas con el período

anterior al trasplante (pretrasplante), el acto quirúrgico (intraoperatorio) y el período posterior a la cirugía (postrasplante) .

Las variables relacionadas con el receptor incluyeron: edad, sexo, tipo de diabetes, tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, índice de Charlson (217), evidencia de enfermedad arterial periférica (registrado en la historia clínica, confirmado mediante pruebas de imagen o valoración por angiología), tipo de diálisis pretrasplante, tiempo total en diálisis, existencia de un trasplante previo.

Entre las variables pretrasplante se incluyeron, asimismo, índice de masa corporal (IMC; peso en Kg/(talla en metros)²), datos hematológicos y bioquímicos dentro de las 24 horas previas al trasplante, incluyendo serologías virales y *crossmatching* para compatibilidad HLA.

Las características del donante fueron también registradas, incluyendo edad, sexo, causa de muerte, tiempo de estancia en UCI, requerimiento de fármacos vasoactivos, IMC o seroestatus para CMV.

Las variables intraoperatorias incluidas fueron: tiempo total de cirugía, tiempos de isquemia fría y caliente del injerto, número de unidades de hemoderivados requeridos durante la cirugía y tipo de derivación del páncreas exocrino (vesical o entérico).

Como variables postoperatorias se analizaron: requerimiento de fármacos vasoactivos, necesidad de reintervención quirúrgica, tratamiento inmunosupresor, necesidad de diálisis, presencia de rechazo agudo o crónico y duración de la estancia hospitalaria en días durante su primera hospitalización.

En cuanto al seguimiento y resultados, se recogieron la duración del seguimiento, la supervivencia del injerto, la aparición de tumores y la mortalidad.

En relación a los datos microbiológicos se recogieron tanto el aislamiento y sus resistencias en el antibiograma, el tipo y localización de la infección, y fecha de la misma para cada uno de los distintos episodios.

Se detalla a continuación el tipo de codificación empleado para algunas de las variables.

En cuanto al donante:

- Causas de muerte del donante: clasificadas en traumatismo cráneo-encefálico, hemorragia cerebral, encefalopatía postanóxica, accidente cerebro-vascular isquémico, absceso cerebral.

- Estancia en UCI del donante: tiempo de estancia en horas desde su ingreso hasta la extracción de los órganos.
- Hipotensión y parada cardíaca: dicotómica. Presencia de uno o más episodios de TAS < 90 mmHg (tensión arterial sistólica menor de 90 mm. De Hg) o episodios de parada cardiorrespiratoria con reanimación efectiva.
- Administración de fármacos vasoactivos: dicotómica. Necesidad de administración de dopamina, dobutamina, noradrenalina y/o vasopresina.
- Transfusión de hemoderivados: empleada como variable dicotómica en los modelos multivariantes, y también recogida como variable cuantitativa. Se registró la necesidad o no, y el volumen de transfusión de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas. (1 unidad de hematíes = 400 cc; 1 unidad de plasma = 200 cc; o número de pool de plaquetas).

En cuanto al receptor:

Pretrasplante:

- Necesidad de insulina pretrasplante: variable continua. En unidades administradas al día.
- Tipo de diálisis pretrasplante: cualitativa (peritoneal o hemodiálisis).
- Tiempo en diálisis cuantitativa, como tiempo de duración de la misma en meses.
- Compatibilidad HLA entre el donante y el receptor: se anotó el número de incompatibilidades en el HLA.
- Serología CMV IgG y serodiscordancia con el donante.

Periodo intraoperatorio y postrasplante:

- Tiempo de isquemia fría: minutos desde el clampaje de la aorta en el donante e inicio de la perfusión hasta que se inician las anastomosis en el receptor.
- Tiempo de isquemia caliente: minutos desde que se termina el tiempo de isquemia fría hasta que se finalizan las anastomosis vasculares y se inicia la reperfusión del injerto.
- Mortalidad: se registró tanto la fecha como la causa de la misma.
- Estancia hospitalaria: tiempo en días transcurrido desde el ingreso en el hospital hasta el alta hospitalaria tras el trasplante.
- Complicaciones quirúrgicas y necesidad de reintervención. Incluyendo la presencia o no de complicaciones vasculares como la presencia de trombosis, fistulizaciones anastomóticas o pancreáticas (definidas por la cantidad de fluido y contenido de amilasa a través de los drenajes intraabdominales), pancreatitis del injerto,

pseudoquistes, hemorragia intraabdominal o anastomótica, necesidad de reconversión quirúrgica de vesical a entérica.

- Rechazo agudo pancreático: con diagnóstico en todos los casos de probable, pues se asumió si estaba asociado a la presencia de rechazo renal, único órgano biopsiado. No se realizó ninguna biopsia pancreática para su diagnóstico de certeza. El rechazo crónico se diagnosticó a partir de la pérdida de función del injerto pancreático.
- La variable “bolo de esteroides” se definió como recibir, en el manejo del rechazo del injerto, dosis de metilprednisolona mayores de 500 mg. o equivalente.
- Infecciones: se recogieron el tipo de infecciones según las definiciones previamente detalladas, la fecha y los aislamientos microbiológicos así como la evolución clínica de las mismas (curación o muerte relacionada).

Dichas variables se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Variables.

| Características del receptor | Características del donante | Pre -trasplante | Intraoperatorio | Post -trasplante |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Edad | Edad | IMC receptor | Tiempo de cirugía | Estancia en UCI |
| Sexo | Sexo | Datos hematológicos | Tiempo de isquemia fría | Necesidad de fármacos vasoactivos |
| Tipo de diabetes | IMC | Datos bioquímicos | Tiempo de isquemia caliente | Reintervención |
| Tiempo desde dx. de diabetes | CMV | VIH | Requerimientos transfusionales | Inmunosupresores |
| Índice de Charlson | Necesidad de fármacos vasoactivos | VHB | Tipo de trasplante | Necesidad de diálisis |
| Enfermedad arterial periférica | | VHC | Tipo de drenaje | Rechazo |
| Tipo de diálisis previa | | VHS | | Bolos de esteroides |
| Tiempo en diálisis | | VEB | | Estancia hospitalaria |
| Trasplante previo | | CMV | | Tiempo de seguimiento |
| | | Crossmatching | | Disfunción del injerto |
| | | Compatibilidad HLA | Tumores | |
| | | | | Mortalidad |
| | | | | Datos microbiológicos |

6.10. Recogida de los datos

En la recogida de los datos se revisaron exhaustivamente tanto la historia clínica archivada en formato papel como los registros informatizados disponibles del centro. Del mismo modo se revisaron los registros electrónicos pertenecientes a los pacientes mediante la herramienta informática HORUS para contrastar la posibilidad de otros eventos que hubieran requerido ingreso en cualquier otro centro de la Comunidad de Madrid.

HORUS es el sistema de la historia clínica compartida unificada de la Comunidad de Madrid que integra en la actualidad el 100% de la historia clínica de atención primaria y la historia clínica de atención especializada.

6.11. Consideraciones éticas

Se trata un estudio epidemiológico en el que se analizaron datos anonimizados registrados en una base de datos creada *ad hoc*, sin que esto supusiera ningún riesgo adicional para los pacientes.

El conocimiento epidemiológico y la identificación de posibles factores de riesgo, podría dar lugar a la mejora futura de los cuidados y resultados clínicos de los pacientes que reciban un trasplante de páncreas-riñón.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local del centro.

6.11.1. Protección de datos

Se procedió a la anonimización de los registros antes de ser introducidos en la base de datos. Se disponía por parte del investigador principal de un listado guardado en lugar apartado de la base de datos empleada con las claves numéricas de identificación de los pacientes con sus respectivos registros en la base, acorde a lo establecido en la Ley Orgánica, 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (Confidencialidad de los datos).

6.12. Análisis estadístico

6.12.1. Estadística descriptiva

Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describen mediante estadísticos de tendencia

central (media o mediana) y sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico respectivamente) según siguieran o no una distribución normal. Se presentaron también datos descriptivos de cada grupo de interés.

Para el cálculo de la densidad de incidencia por cada 1000 días de trasplante se empleó como numerador el total de episodios de cada tipo de infección y como denominador el número de días en riesgo. Éste fue considerado como la suma de todos los días en riesgo de cada receptor de trasplante: desde el día de realización de trasplante al día de cada una de las fechas calculadas (uno, tres, seis y doce meses) o hasta el final de seguimiento, y desde esta fecha hasta la siguiente o hasta la fecha fin de seguimiento.

6.12.2. Estadística analítica.

Análisis univariante.

La hipótesis de normalidad fue evaluada mediante el test de Shapiro-Wilk así como mediante la visualización de las gráficas de distribución de cada una de las variables. Las diferencias de medias fueron analizadas empleando el test de la *t* de Student para muestras independientes, y en el caso de variables continuas que no seguían una distribución normal se empleó el test no paramétrico de la *U* de Mann-Whitney.

Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba del chi-cuadrado o con el test exacto de Fisher para muestras pequeñas cuando la frecuencia esperada era menor a 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia.

Se realizaron análisis comparando aquellos grupos o técnicas de derivación quirúrgica según hipótesis que fueron formuladas a priori.

Como medida de efecto se calculó la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Tanto la OR cruda como ajustada fueron calculadas mediante regresión logística.

Análisis multivariante.

En el modelo multivariante se consideraron aquellas variables con una significación *p* por la prueba de Wald $\leq 0,10$ (218), junto al estudio de colinealidad entre ellas y el sentido clínico de las mismas. Aquellas variables consideradas clínicamente

relevantes según revisión de la literatura fueron forzadas a entrar en los modelos. La selección del modelo final se realizó según el criterio de predicción (C_p) de Mallows y el área bajo la curva ROC.

Considerando el número de eventos, se limitó el número de variables introducidas en el modelo final para cada tipo de infección (219, 220).

Análisis de supervivencia.

El análisis de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier, empleando para las comparaciones de las curvas de supervivencia el test de Mantel Cox Log-Rank.

En los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error tipo I menor a 0,05.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y el script AllSetsReg Computer Program for SPSS (221) elaborado por el Laboratori d'Estadística Aplicada de la Universidad Autònoma de Barcelona, junto al programa EPIDAT v.3.0. para la comparación y cálculo de las razones de densidades de incidencias.

7. RESULTADOS

7.RESULTADOS

7.1.Datos demográficos y características basales.

Durante el periodo de estudio se realizaron 124 trasplantes de páncreas. Ocho de ellos fueron excluidos del análisis (6 al tratarse de trasplantes multiviscerales, y 2 debido a la imposibilidad de encontrar suficiente información clínica). Se incluyeron por lo tanto 116 trasplantes realizados a 111 pacientes.

De ellos, 109 se trataban de trasplantes simultáneos de páncreas-riñón, 2 de trasplante de páncreas en pacientes que habían recibido previamente un trasplante renal, y 5 retrasplantes pancreáticos.

La media de seguimiento fue de 1597 días, con una mediana de 1492 días (IQR: 743 a 2213 días). El último trasplante se realizó el 11 de septiembre de 2008.

Con respecto al tipo de drenaje exocrino, 58 trasplantes fueron derivados a vejiga mientras que los otros 58 pacientes tuvieron derivación entérica.

En la figura 5 se muestra el tipo de drenaje según año de realización.

Las características basales de los pacientes se presentan en la tabla 4. Todos los pacientes excepto uno fueron diabéticos tipo 1 y todos salvo tres habían estado en hemodiálisis (72 pacientes) o diálisis peritoneal (41 pacientes) como primera técnica de depuración renal. Cinco recibieron ambas técnicas de depuración renal. Tan solo en 3 pacientes el trasplante se realizó en prediálisis. El IMC fue $>25 \text{ kg/m}^2$ en 33 pacientes (28%).

Los receptores de trasplante eran pacientes mayoritariamente jóvenes. Sólo veintiocho de los 116 receptores tenían más de 45 años. El diagnóstico de diabetes mellitus se había realizado, como media, hacía más de 20 años y la mediana de tiempo en diálisis fue de 19 meses.

Los donantes eran, asimismo, jóvenes, y mayoritariamente varones (68%). Las principales causas de muerte de los donantes fueron: traumatismo craneoencefálico en 82 y hemorragia cerebral en 27. Sólo en 4 de ellos la causa fue debida a ictus isquémico.

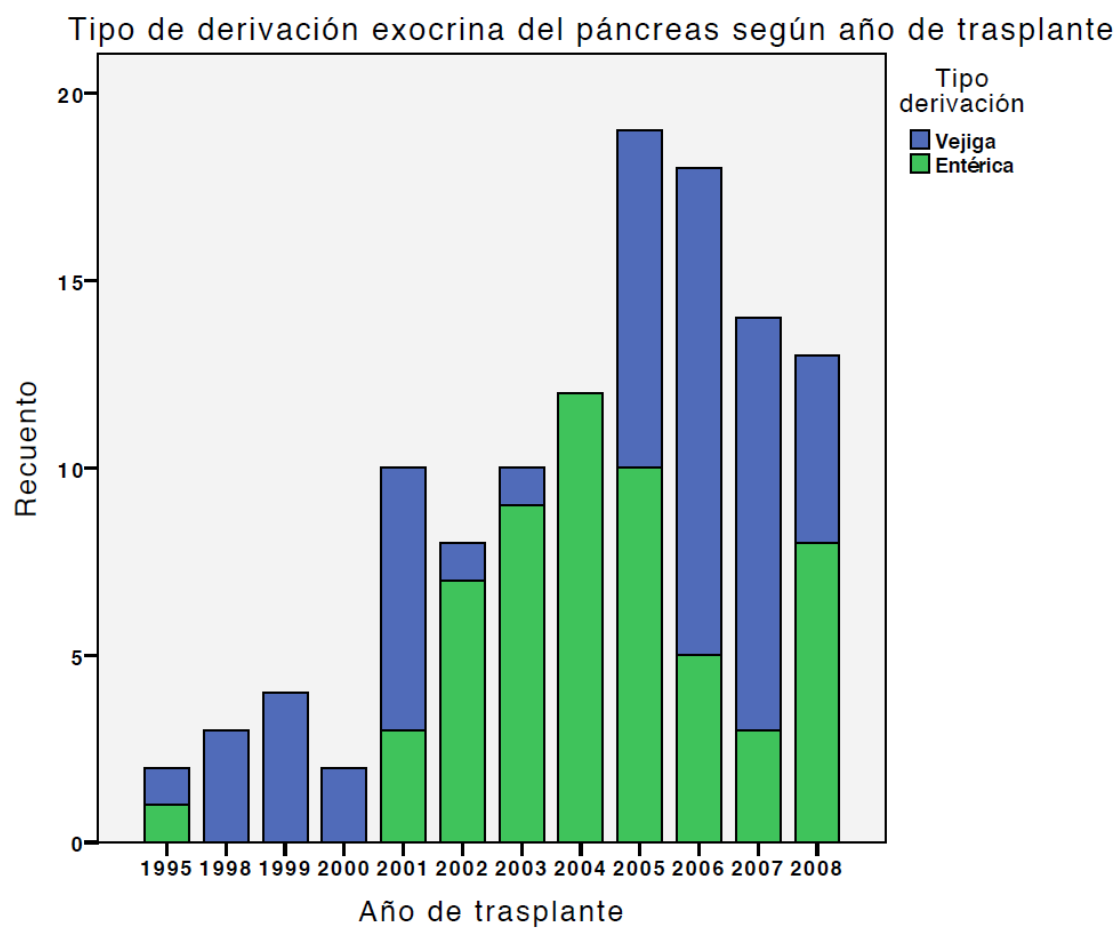


Figura 5. Derivación del injerto según año de trasplante.

Tabla 4. Características basales y resultados de los 116 pacientes de la cohorte.

| Variables | Datos |
|---|---------------|
| Edad media, años (SD) | |
| Donante | 27 (18) |
| Receptor | 38 (13) |
| Sexo (hombre), n (%) | |
| Donante | 79/116 (68%) |
| Receptor | 68/116 (59%) |
| IMC pretrasplante del receptor, media en kg/m ² (SD) | 23 (4) |
| IMC pretrasplante del donante, media en kg/m ² (SD) | 23 (3) |
| Mediana de tiempo desde el diagnóstico de DM, años (IQR) | 22 (18-26) |
| Mediana de tiempo en diálisis, meses (IQR) | 19 (13-28) |
| Hemodiálisis inicial previa, n (%) | 72/116 (62%) |
| Diálisis peritoneal inicial previa, n (%) | 41/116 (35%) |
| Enfermedad arterial periférica pretrasplante, n (%) | 10/116 (9%) |
| CMV <i>mismatch</i> (D+/R-), n (%) | 30/116 (26%) |
| Albúmina basal, media en g/dl (SD) | 4 (0.6) |
| Leucocitos basales, media no./μl (SD) | 7424 (1908) |
| Tipo de drenaje exocrino, n (%) | |
| Entérico | 58/116 (50%) |
| Vesical | 58/116 (50%) |
| Tiempo de isquemia fría, media en min (SD) | 811 (134) |
| Terapia inmunosupresora de inducción, n (%) | |
| Globulina antitimocítica | 108/116 (93%) |
| Terapia inmunosupresora de mantenimiento, n (%) | |
| Tacrolimus+AZA+ST | 56/116 (48%) |
| Tacrolimus+MMF+ST | 60/116 (52%) |
| Administración de bolos de esteroides, n (%) | 26/116 (22%) |
| Necesidad de diálisis postrasplante, n (%) | 21/116 (18%) |
| Reintervención, n (%) | 43/116 (37%) |
| Trombosis del injerto, n (%) | 25/116 (22%) |
| Estancia mediana de primera hospitalización, días (IQR) | 25 (19-36) |
| Disfunción crónica grave del injerto pancreático, n (%) | 29/116 (25%) |
| Mortalidad global, n (%) | 6/116 (5%) |
| Mortalidad por causa infecciosa | 3/116 (3%) |

Nota. Los datos se representan como número/número testado o con información disponible (%) de los pacientes, salvo otra indicación. AZA, azatioprina; CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; IQR, rango intercuartílico; min, minutos; MMF, micofenolato; n, número; SD, desviación estándar; ST, esteroides.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, se empleó globulina antitimocítica (ATG) como terapia de inducción en el 93% de los receptores. Recibieron tacrolimus todos los pacientes de la cohorte excepto los dos primeros, en los que se empleó ciclosporina. La azatioprina fue administrada en 56 de ellos, (mayoritariamente en aquellos pacientes cuyo trasplante se practicó más recientemente) en comparación con el micofenolato, que se empleó en 60 pacientes. En la figura 6 se muestra el antimetabolito de mantenimiento pautado al décimo día del trasplante en función del año de realización de la intervención.

El tratamiento con esteroides fue usado de manera universal durante el primer año.

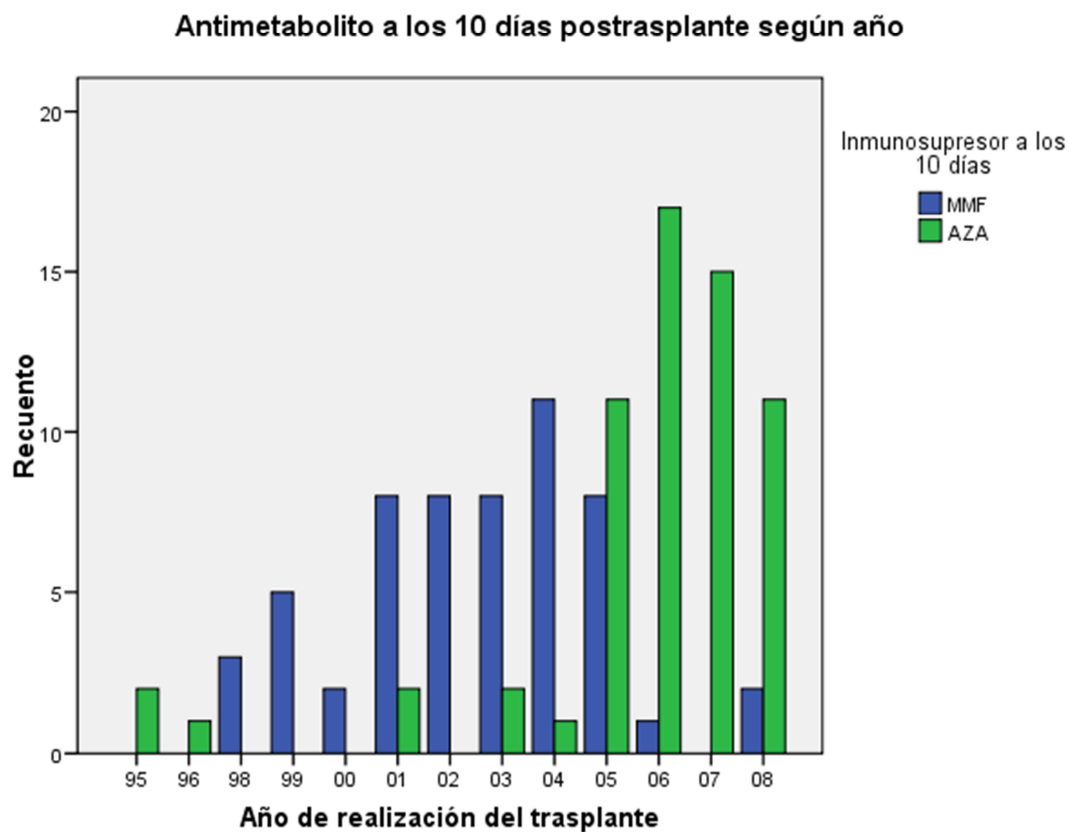


Figura 6. Fármaco inmunosupresor antimetabolito a los 10 días postrasplante.

Nota. AZA, azatioprina; MMF, micofenolato; 95, año 1995; 00, año 2000.

7.2. Complicaciones postquirúrgicas no infecciosas.

En cuanto a otras complicaciones no infecciosas postquirúrgicas, se evidenció una fístula de la anastomosis exocrina del páncreas en 9 casos (7,7%), 4 en el caso de la derivación entérica y 5 en la derivación a vejiga. En todos los casos de entérica y en 3 de los vesicales requirió una reintervención. De los 9 casos, 7 fueron en el grupo de micofenolato como terapia de mantenimiento, y 2 fueron en el de azatioprina (11,7% (7/60) vs 3,6% (2/56) respectivamente; $p=0,165$).

Un número significativamente mayor de enfermos con derivación vesical tuvieron uno o más episodios de pancreatitis (27 vs 10 en la entérica; $p=0,007$). Conllevaron para su manejo 5 reintervenciones quirúrgicas (4 de ellas en el grupo de derivación entérica).

Presentaron hemorragia en el postoperatorio inmediato 22 enfermos (18,9%). Catorce de ellos necesitaron una reintervención por este motivo.

Se produjeron asimismo complicaciones urológicas en 32 pacientes, todos ellos con derivación vesical (27,5% de la cohorte, 55% de los derivados a vejiga). Hubo 25 pancreatitis por reflujo urinario en el grupo de derivación vesical (43,1%) que requirieron sondaje urinario para su manejo. Cinco pacientes precisaron también litotricia por litiasis vesical. Siete de los pacientes precisaron conversión de derivación vesical a entérica.

7.3. Incidencia, microbiología y características clínicas de los episodios de infección.

Globalmente, se produjeron 248 episodios de infección en 94 (81%) de los receptores de trasplante. Cuarenta y cuatro de ellos (el 38% de la cohorte) tuvieron infecciones recurrentes (figuras 7 y 8). Los receptores con infecciones recurrentes tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (22 vs. 30 días; U de Mann Whitney=796,5; $p<0,001$).

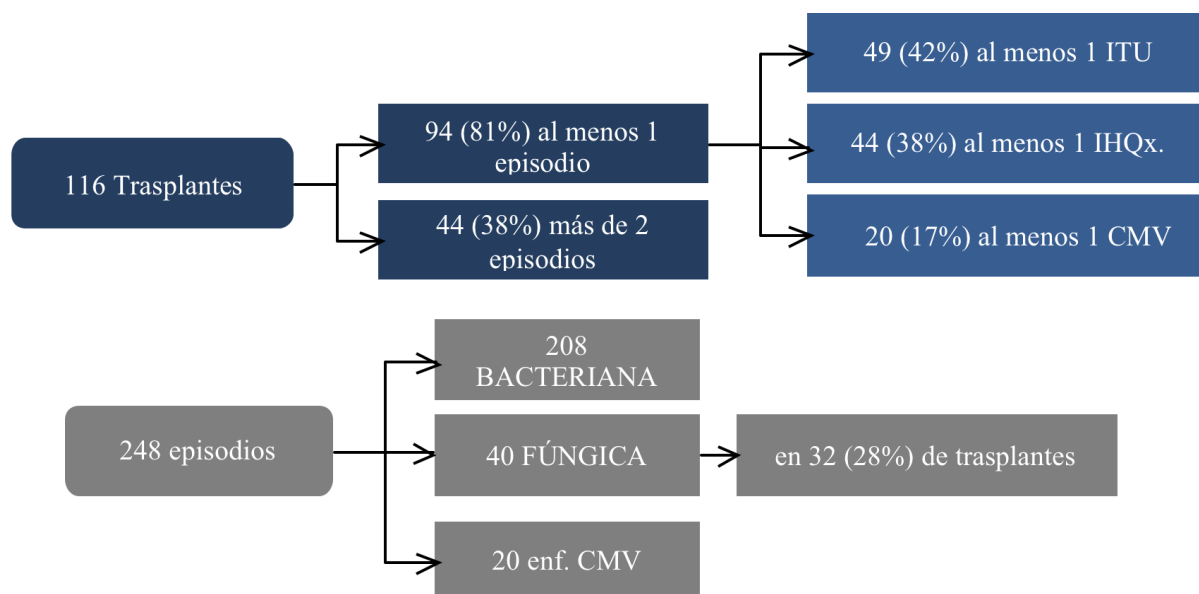


Figura 7. Epidemiología según tipo de infección.

Nota. CMV, enfermedad por citomegalovirus; IHQx., infección de la herida quirúrgica; ITU, infección del tracto urinario.

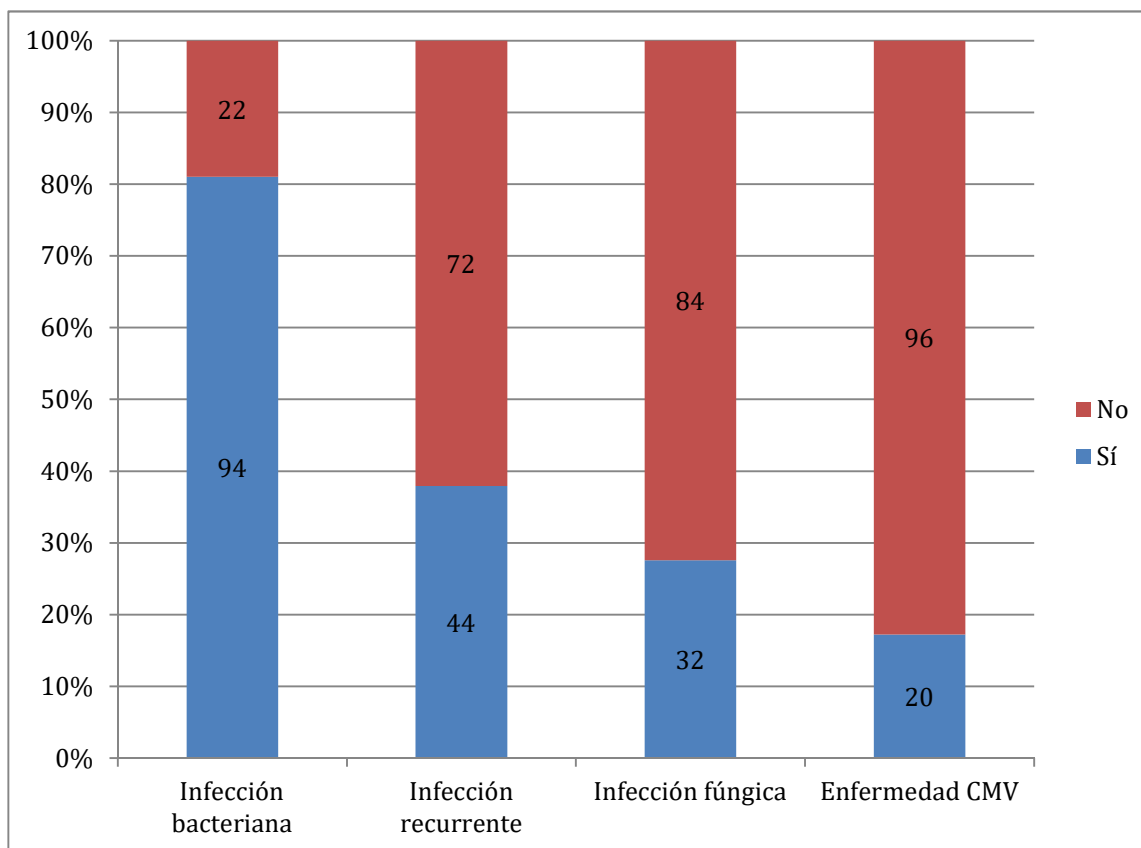


Figura 8. Incidencia de infección según tipo de patógeno.

Nota. Frecuencias relativas al total de pacientes de la cohorte (n=116). En cada columna se expresa número absoluto con y sin infección para cada grupo.

La tasa de incidencia global de infección bacteriana fue de 1,12 episodios por cada 1000 días de trasplante, de 0,22 para la infección fúngica y de 0,11 para la enfermedad por CMV. La tasa de incidencia de global de la infección de la herida quirúrgica fue de 0,37 episodios por cada 1000 días de trasplante, mientras que la tasa de infección del tracto urinario fue de 0,44, la de infección relacionada con el catéter vascular de 0,14 episodios, la de infección respiratoria de 0,02, y la de infección por *Clostridium difficile* de 0,09 por cada 1000 días de trasplante.

Sin embargo, estas densidades de incidencia fueron diferentes en los distintos periodos postrasplante. En las figuras 9 y 10 se muestran la incidencia de las distintas infecciones acorde al tiempo tras el trasplante. Las infecciones bacteriana y fúngica fueron más frecuentes durante el primer mes tras la cirugía (densidades de incidencia de 25,59 y 8,11/1000 días de trasplante) mientras que la enfermedad por CMV fue más frecuente entre el primer y el tercer mes. Como se aprecia en la figura 10 todos los tipo

de infección fueron más frecuentes en el primer mes postrasplante, con un marcado descenso posteriormente. Sin embargo es destacable la presencia de un segundo pico de infecciones del tracto urinario en el periodo que comprende desde el tercer al sexto mes posquirúrgico.

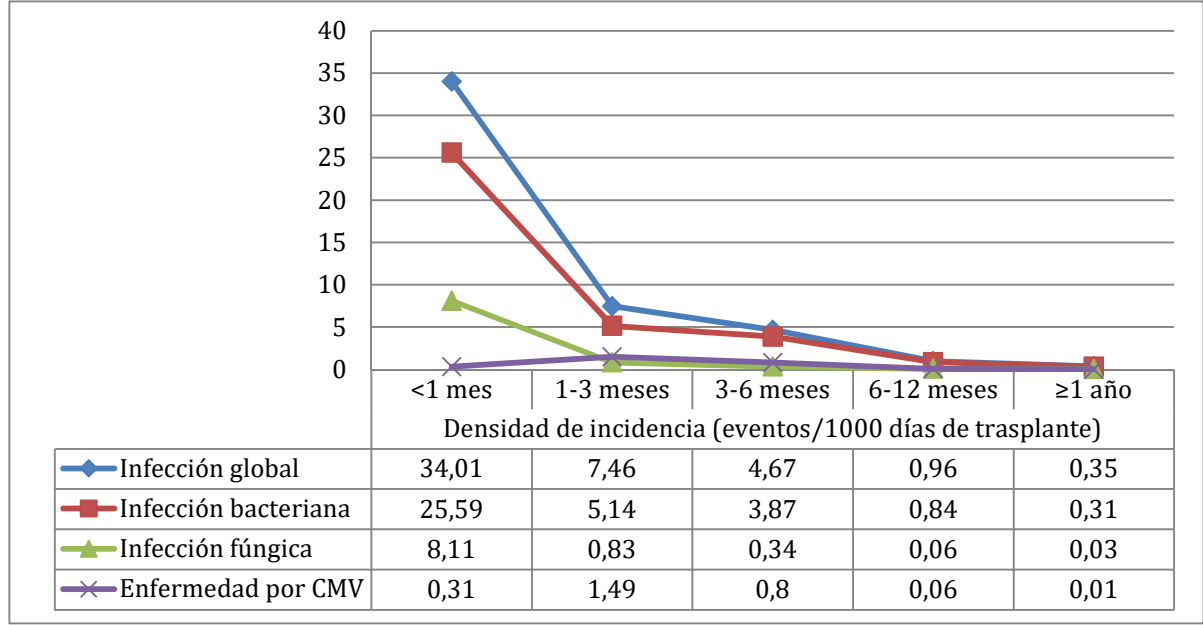


Figura 9. Densidad de incidencia (número de eventos/1000 días de trasplante) de las diferentes infecciones según tiempo desde el trasplante.

Nota. CMV, citomegalovirus.

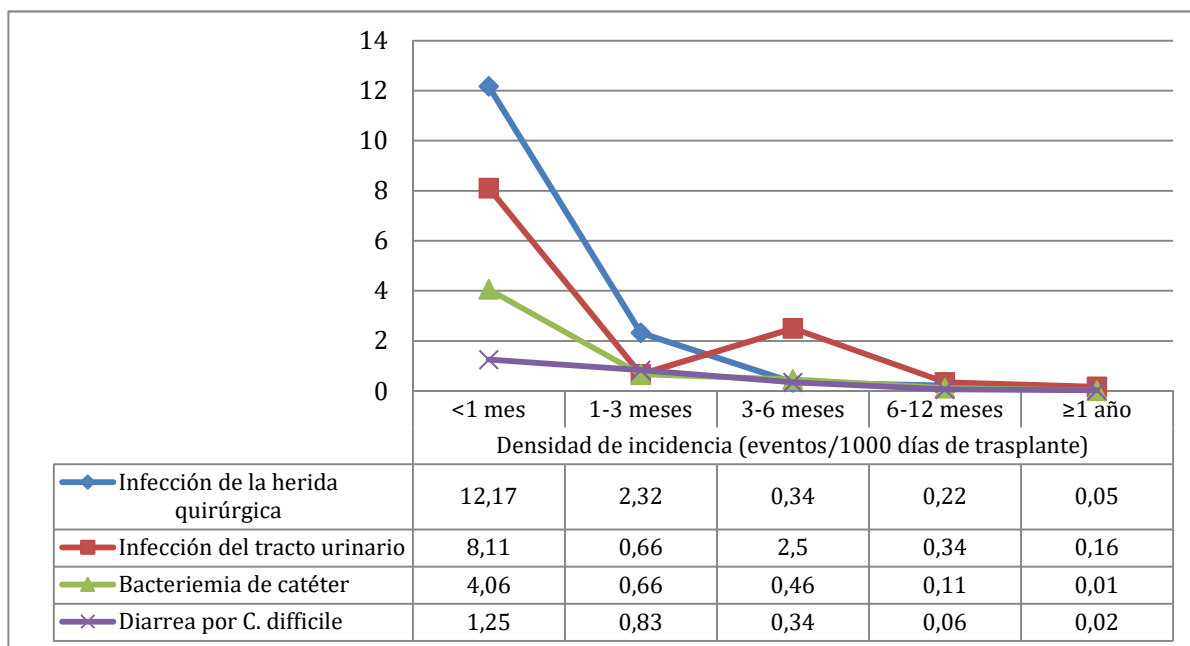


Figura 10. Densidad de incidencia (número de eventos/1000 días de trasplante) según tipo de infección y tiempo desde el trasplante.

7.3.1. Infección bacteriana.

Se observaron 208 episodios de infección bacteriana. La infección del tracto urinario fue la infección más frecuente, apareciendo hasta en el 42% de los pacientes, seguida de la infección de la herida quirúrgica, en el 38% de los receptores, y de la bacteriemia relacionada con catéter vascular que ocurrió en 20 pacientes (17%).

Hubo un total de 82 episodios de infección del tracto urinario. Cincuenta y seis en los receptores con derivación exocrina a vejiga y 26 en aquellos con derivación entérica. Se produjeron asimismo 68 episodios de infección de la herida quirúrgica (36 entre los receptores de drenaje entérico y 32 en vesical). De ellos, en 9 ocasiones se trataba de infección superficial de la herida quirúrgica, 13 de infección de la herida profunda, y el resto de localización intraabdominal (de órgano/espacio), mayoritariamente (40 de ellos) en el lecho pancreático.

Se precisó intervención quirúrgica en 24 pacientes (21% de la cohorte; 31 episodios), mientras que se realizó punción para drenaje de la colecciones en 10 ocasiones.

Los aislamientos microbiológicos de las infecciones bacterianas se muestran en la tabla 5. Globalmente, hubo una distribución similar de aislamientos con bacterias Gram positivas y Gram negativas en la infección de la herida quirúrgica. Las bacterias Gram negativas fueron más frecuentemente el agente causal de las infecciones del tracto urinario, mientras que las bacterias Gram positivas lo fueron de las bacteriemias relacionadas con catéter vascular.

Tabla 5. Aislamientos microbiológicos de las infecciones.

| Aislamiento microbiológico | Global (n=269) | | IHQ (n=109) | | ITU (n=83) | | BRC (n=27) | |
|---|-------------------|-----------------|-----------------|----|---------------|----|---------------|----|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Infección bacteriana: | | | | | | | | |
| Bacterias Gram positivas | 93 | 35 | 36 | 33 | 24 | 29 | 23 | 85 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos | 33 | 35 [§] | 15 | 42 | | | 16 | 59 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 9 | 10 [§] | 3 | 8 | | | 4 | 15 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 44 | 47 [§] | 18 | 50 | 22 | 92 | 3 | 11 |
| Enterobacterias | 94 | 35 | 37 [¥] | 34 | 48 | 58 | 1 | 4 |
| Enterobacteria productora de BLEE | 14 | 13 [§] | | | | | | |
| BGNMF | 9 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 0 | 0 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 2 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Infección fúngica: | | | | | | | | |
| <i>Candida</i> spp. | 40 | 15 | 32 | 29 | 5 | 6 | 3 | 11 |
| <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> | 10 | 25 [§] | | | | | | |
| <i>Aspergillus</i> spp. | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| <i>Mucor</i> spp. | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |

Nota. Datos expresados como n (%). BGNMF, bacilos Gram negativos no fermentadores; BLEE, betalactamasas de espectro extendido; BRC, bacteriemia relacionada con catéter vascular; IHQ, infección de la herida quirúrgica; ITU, infección del tracto urinario; MDR, multirresistente; N, número.

[§]Frecuencias relativas según especie y patógenos multirresistentes referidos al total de aislamientos en su categoría. [¥]Incluidos anaerobios (15 *Bacteroides* spp.).

Las figuras 11, 12 y 13 y las tablas 6, 7 y 8 muestran los aislamientos en función de la localización de la infección. Entre los diferentes tipos de infección atendiendo a su localización los aislamientos más frecuentes en orden descendente fueron: en la

infección de la herida quirúrgica (IHQ): *Candida* spp. (29%), *Enterococcus* spp. (16%), *Staphylococcus* spp. (18%) (incluyendo *Staphylococcus* coagulasa-negativos), *Bacteroides* spp. (14%), y *E.coli* (12%). En la infección del tracto urinario: *E.coli* (43%), *Enterococcus* spp. (27%), y *Candida* spp. (6%); mientras que en la bacteriemia relacionada con catéter vascular los más frecuentes fueron *Staphylococcus* coagulasa-negativos (59%), *S. aureus* (15%), *Enterococcus* spp. (11%) y *Candida* spp. (11%).

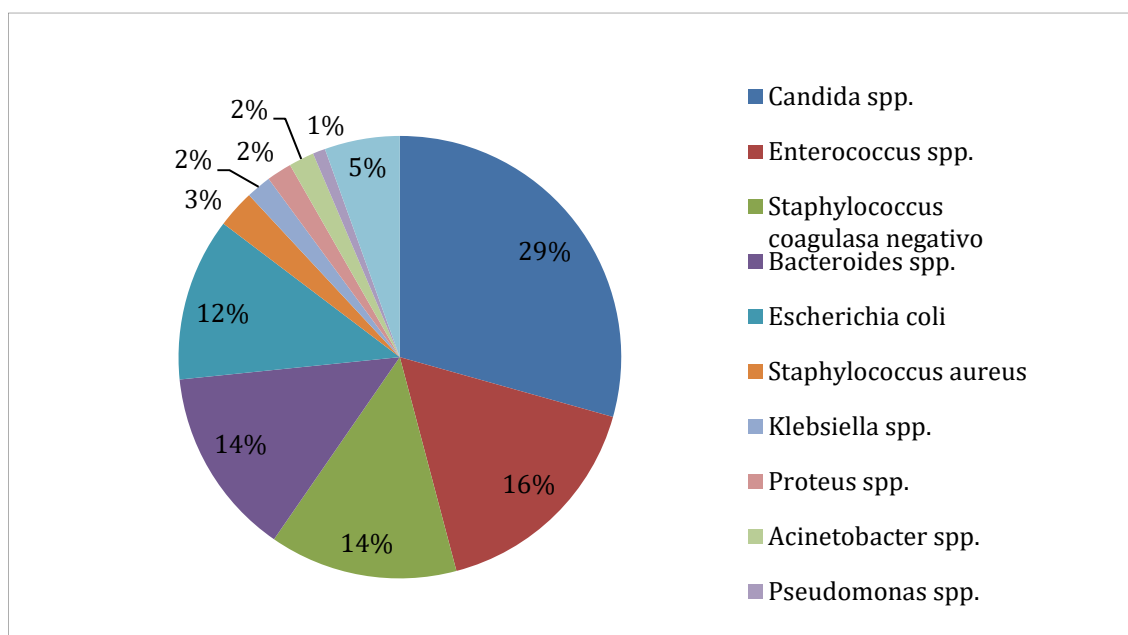


Figura 11. Microorganismos aislados en infecciones de la herida quirúrgica.

Nota. Frecuencias relativas referidas al total de aislamientos (n=109).

Tabla 6. Microorganismos aislados en infección de la herida quirúrgica.

| Microorganismo | N | % |
|--|-----|------|
| <i>Candida</i> spp. | 32 | 29,4 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 18 | 16,5 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo | 15 | 13,8 |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 15 | 13,8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 13 | 11,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 | 2,8 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 2 | 1,8 |
| <i>Proteus</i> spp. | 2 | 1,8 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 2 | 1,8 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 1 | 0,9 |
| Otras | 6 | 5,5 |
| Total | 109 | 100 |

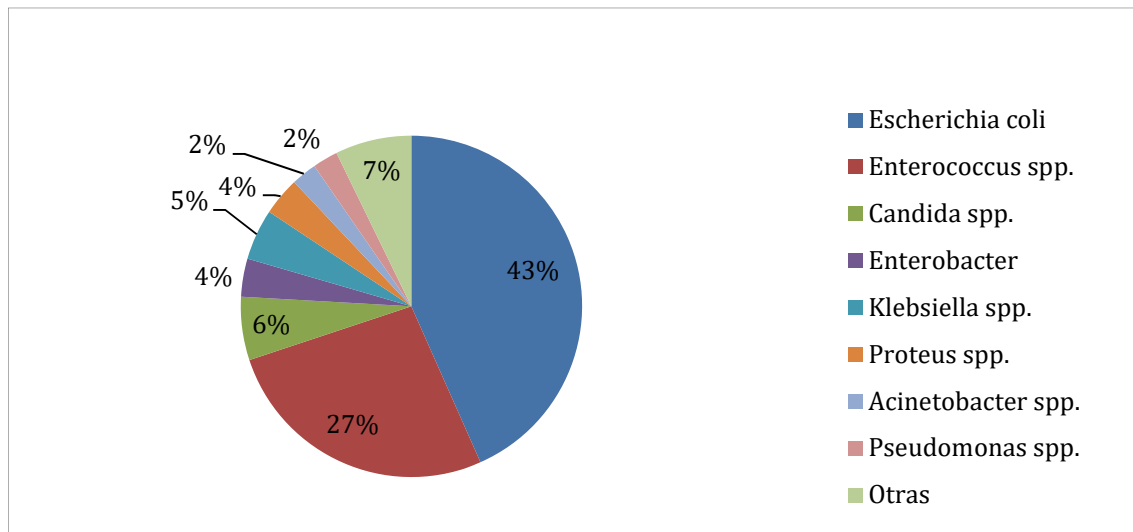


Figura 12. Microorganismos aislados en infecciones del tracto urinario.

Nota. Frecuencias relativas referidas al total de aislamientos (n=83).

Tabla 7. Microorganismos aislados en infección del tracto urinario.

| Microorganismo | N | % |
|---------------------------|----|------|
| <i>Escherichia coli</i> | 36 | 43,4 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 22 | 26,5 |
| <i>Candida spp.</i> | 5 | 6,0 |
| <i>Enterobacter</i> | 3 | 3,6 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 4 | 4,8 |
| <i>Proteus spp.</i> | 3 | 3,6 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 2 | 2,4 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | 2 | 2,4 |
| Otras | 6 | 7,2 |
| Total | 83 | 100 |

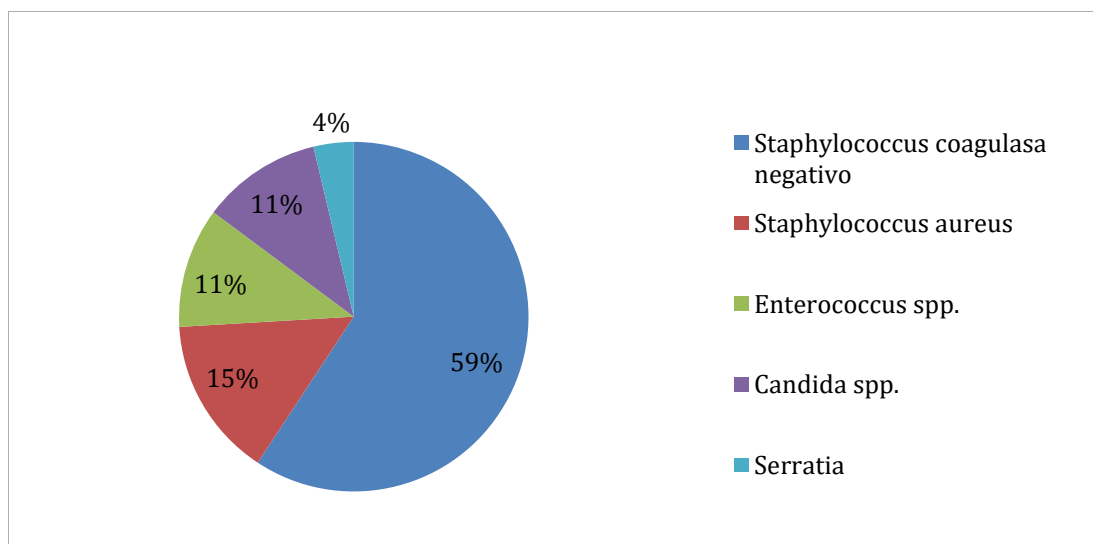


Figura 13. Microorganismos aislados en bacteriemias relacionadas con catéter vascular.

Nota. Frecuencias relativas referidas al total de aislamientos (n=27).

Tabla 8. Microorganismos aislados en bacteriemia relacionada con catéter vascular.

| Microorganismo | N | % |
|--|----|------|
| <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> | 16 | 59,3 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | 14,8 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 3 | 11,1 |
| <i>Candida spp.</i> | 3 | 11,1 |
| <i>Serratia</i> | 1 | 3,7 |
| Total | 27 | 100 |

Se produjeron 16 episodios de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en 15 pacientes (13%). En la figura 14 se muestra su distribución con respecto al tiempo transcurrido desde el trasplante.

Hubo asimismo dos casos de tuberculosis: una tuberculosis pulmonar y una tuberculosis miliar, ambas sin resistencias a fármacos de primera línea y con buena respuesta al tratamiento. En ninguno de estos pacientes se disponía de Mantoux previo.

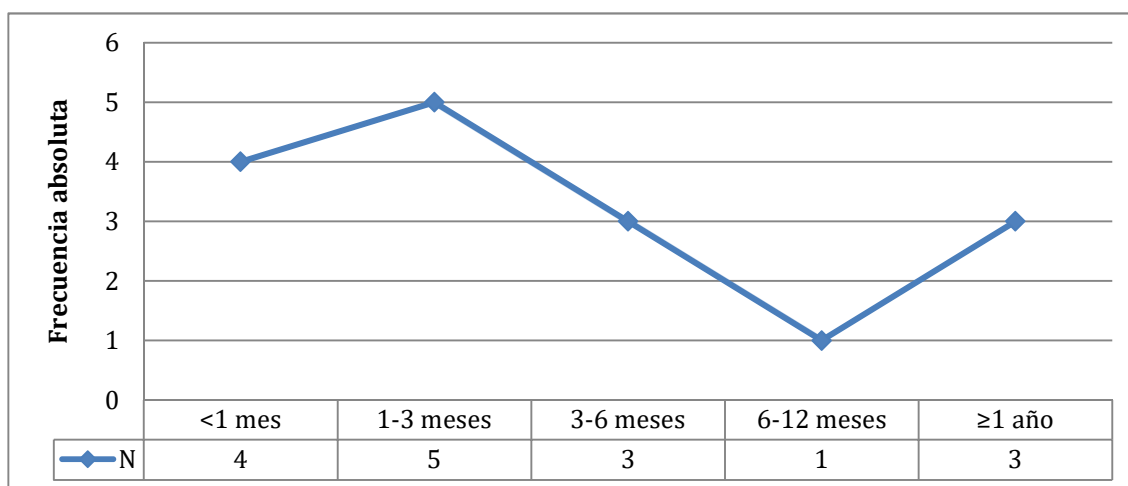


Figura 14. Infección por *Clostridium difficile* según tiempo desde el trasplante.

Nota. Datos expresados como frecuencia absoluta. N, número.

7.3.2. Infección fúngica.

Hubo un total de 40 episodios de infección fúngica en 32 pacientes (28% de la cohorte).

La mediana de tiempo hasta la primera infección fúngica en los 32 pacientes que la desarrollaron fue de 8 días (rango: 1 día a 59 meses) (figura 15).

Durante el primer mes sucedieron 26 de los 40 episodios de infección fúngica (65%). De ellos 23 fueron por infección de la herida quirúrgica (57,5%).

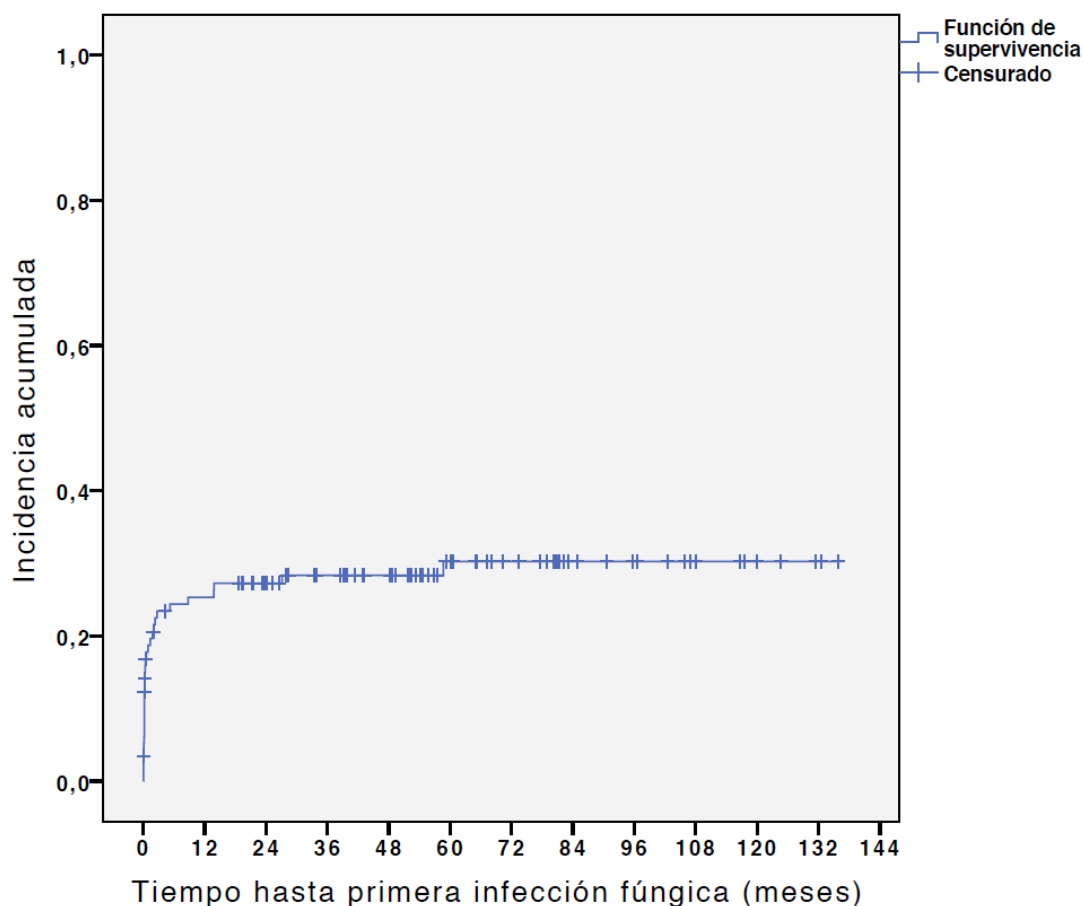


Figura 15. Curva de supervivencia hasta la primera infección fúngica.

La microbiología de dichas infecciones se muestra en la tabla 5. Se aisló *Candida* spp. en 37 de los episodios, mientras que la infección fue debida a *Aspergillus* spp. en 2 ocasiones, y en el otro episodio restante lo fue por *Mucor* spp.

La infección de la herida quirúrgica fue la forma de presentación más común de la infección fúngica (31 episodios), aislándose *Candida* spp. en 30 de ellos, y *Aspergillus* sp. en 1. Se contabilizaron asimismo 4 infecciones del tracto urinario por *Candida* spp., 3 candidemias relacionadas con catéter vascular y 2 casos de infección fúngica invasora pulmonar (1 caso por *Aspergillus* spp. y 1 caso por *Mucor* sp.).

En todos los casos de infección de la herida quirúrgica, el aislamiento de *Candida* spp. se produjo como parte de una infección con flora polimicrobiana. Diez de los 31 episodios de infección de la herida quirúrgica por *Candida* spp. (27%) fueron causados por *C. krusei* o *C. glabrata*. No ocurrió ningún episodio de neumonía por *P. jirovecii* durante el seguimiento.

7.3.3. Resistencias a antimicrobianos

Globalmente, el 4% de las bacterias Gram positivas fueron *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), el 13% de las enterobacterias Gram negativas fueron enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el 44% de los bacilos Gram negativos no fermentadores fueron *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp. multirresistentes, y hasta el 25% de los aislamientos por *Candida* spp. estuvieron producidos por especies de *Candida* spp. resistentes o con sensibilidad disminuida a azoles (*C. glabrata* o *C. krusei*). No se documentó ninguna infección por *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina.

En la figura 16 se muestran los aislamientos de bacterias multirresistentes, así como los aislamientos de especies de *Candida* spp. con sensibilidad reducida a azoles. Cinco de los diez aislamientos de *Candida glabrata* o *C. krusei* se documentaron durante el primer mes postrasplante, mientras que en el caso de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ocurrió en 2 de los 6 casos encontrados.

En el caso de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, el aislamiento de *Escherichia coli* BLEE se produjo mayoritariamente más allá de los 30 primeros días postrasplante (en 10 de los 12 aislamientos). Más allá del primer mes ésta fue documentada en infecciones del tracto urinario, siendo como se mostraba anteriormente su mayor incidencia entre el tercer y sexto mes. Todas las *Pseudomonas* (n=1) y *Acinetobacter* (n=3) multirresistentes aisladas lo fueron a partir del primer mes tras el trasplante.

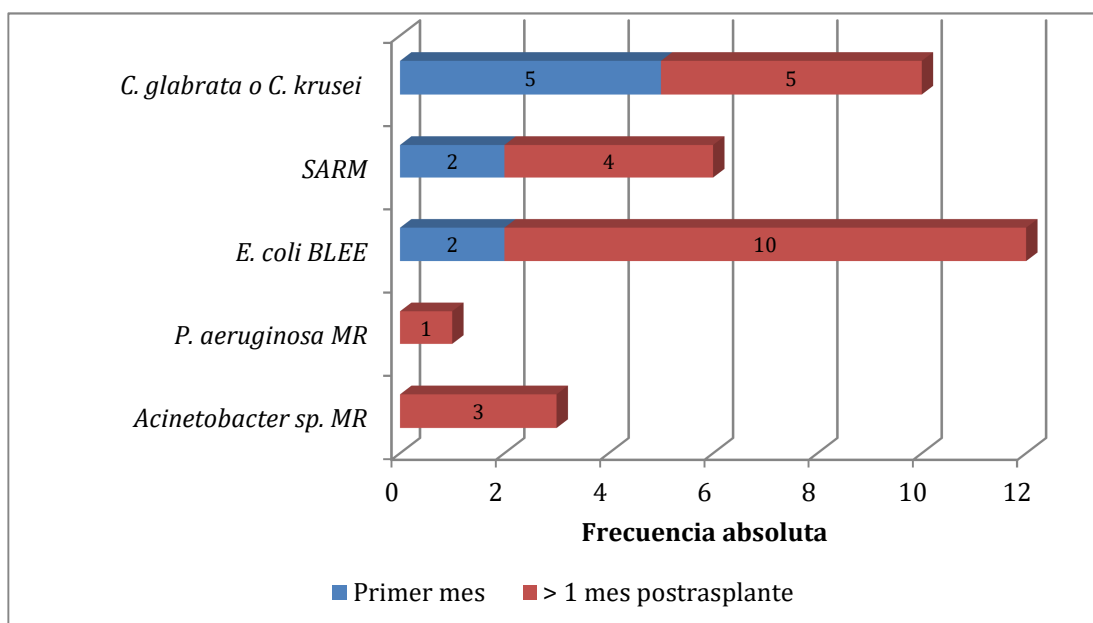


Figura 16. Microorganismos resistentes y *Candida* resistente o con sensibilidad reducida a azoles.

Nota. Datos expresados como frecuencia absoluta durante el primer mes postrasplante (en azul) o posterior al mismo (en rojo). BLEE, betalactamasas de espectro extendido; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina; MR, multiresistente.

7.3.4. Enfermedad por citomegalovirus.

En cuanto al seroestatus previo al trasplante, el 73% de los donantes (82/116) tenían serología IgG positiva para CMV. En el 26% de los trasplantados se evidenció serodiscordancia para CMV entre donante y receptor (donante positivo/receptor negativo). Noventa pacientes recibieron profilaxis universal para prevenir la infección por este virus, en 18 (16%) se realizó terapia anticipada y en 8 (7%) no se realizó otra profilaxis más allá de la administración inicial de ganciclovir intravenoso durante el tratamiento con globulina antitímocítica.

Se documentaron durante el seguimiento 47 episodios de infección por citomegalovirus (CMV). Treinta y ocho pacientes tuvieron un único episodio, 3 tuvieron 2 episodios y uno de los receptores 3 episodios.

El diagnóstico de enfermedad por CMV se realizó en 20 pacientes (17%) (figura 17).

Ocho de los 30 (27%) receptores seronegativos para CMV que recibieron un injerto de donante seropositivo tuvieron enfermedad primaria, mientras que entre los 79 receptores seropositivos hubo 12 episodios de enfermedad por CMV (15%). En la figura 18 se muestran las distintas incidencias de infección según la serología pretrasplante de donante y receptor así como según el tipo de profilaxis para CMV empleada. La incidencia más alta fue del 37,5% entre los 8 pacientes que no recibieron ninguna profilaxis adicional más allá de la inicial con ganciclovir i.v. durante la inducción con ATG. Los receptores *mismatch* para CMV (D+/R-) tuvieron una incidencia del 26,7% a pesar de profilaxis continua durante las primeras 12 semanas con valganciclovir. En aquellos receptores que también recibieron profilaxis continua pero que tenían serología pretrasplante positiva, la incidencia fue solo del 9,4%. Cuatro de los 18 (22,2%) pacientes trasplantados que siguieron una estrategia de terapia anticipada desarrollaron enfermedad. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

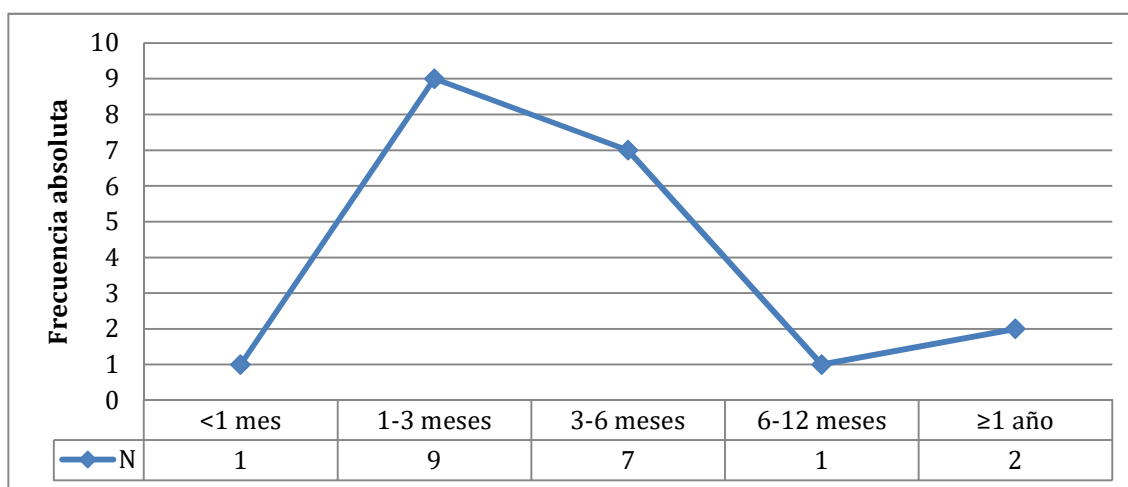


Figura 17. Enfermedad por citomegalovirus según tiempo transcurrido desde el trasplante.

Nota. Datos expresados como frecuencia absoluta. N, número.

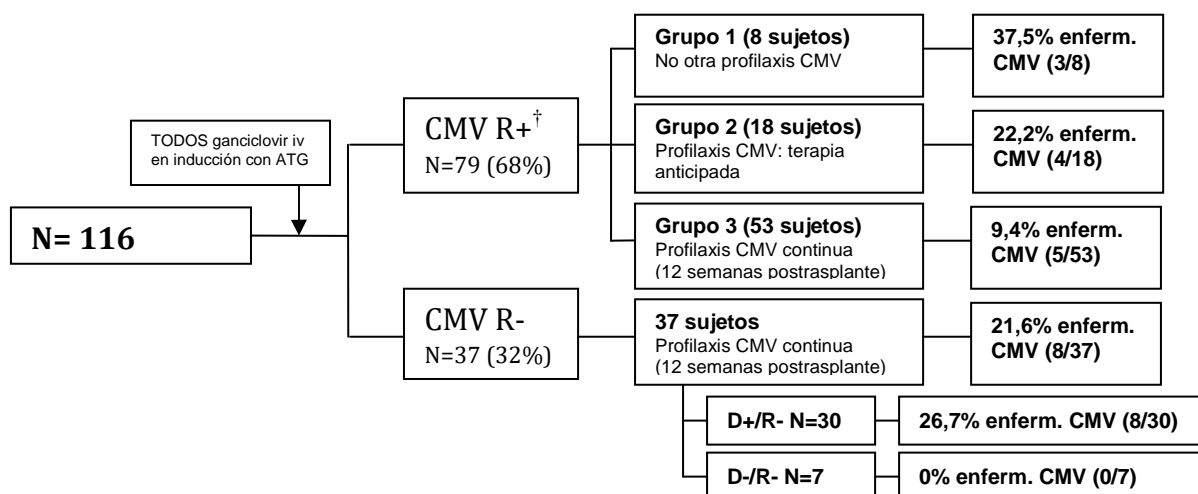


Figura 18. Incidencia de enfermedad por citomegalovirus según serología pretrasplante y tipo de profilaxis.

Nota. ATG, globulina antitimocítica; CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo para CMV/receptor seronegativo; enferm., enfermedad; i.v. intravenoso; N, número; R, receptor. †Diferencia estadísticamente no significativa ($p=0,063$).

En la figura 19 se muestra la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier en cuanto al desarrollo de enfermedad por CMV en función de la estrategia de profilaxis (Log Rank (Mantel-Cox): $\chi^2=4,865$; $p=0,088$).

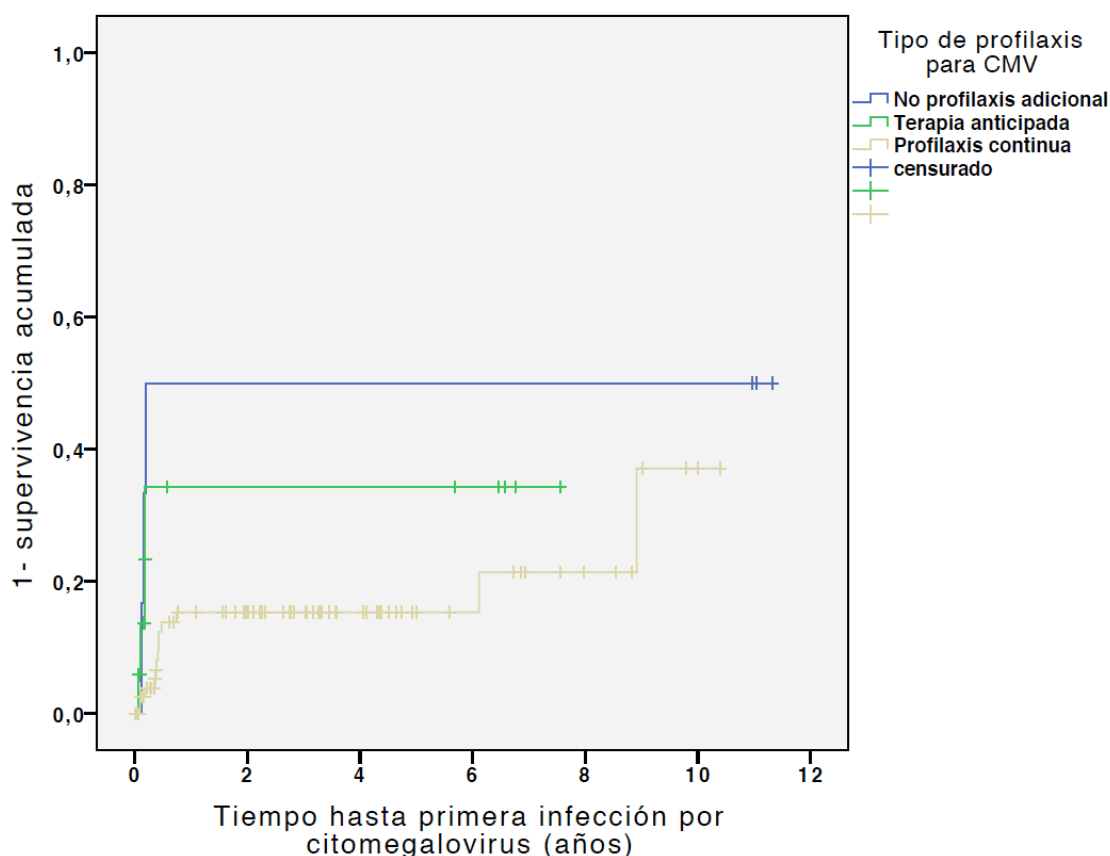


Figura 19. Curva de supervivencia de enfermedad por CMV según tipo de profilaxis.

Nota. CMV, citomegalovirus; profilaxis continua: 12 semanas postrasplante. Diferencias estadísticamente no significativas (Log Rank (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 4,865; $p=0,088$).

En cuanto al tipo de enfermedad por CMV, 11 de los 20 pacientes tuvieron afectación visceral, mientras que en los otros 9 el diagnóstico fue de síndrome viral. En la figura 20 se muestran las densidades de incidencia en función del tipo de enfermedad y tiempo desde el trasplante.

De los 9 episodios de síndrome viral, 6 de ellos ocurrieron durante los tres primeros meses, mientras que 6 de los 11 (55%) casos con afectación visceral se produjeron a partir del tercer mes (enfermedad tardía por CMV), mayoritariamente en los 3 meses siguientes tras la suspensión de la profilaxis.

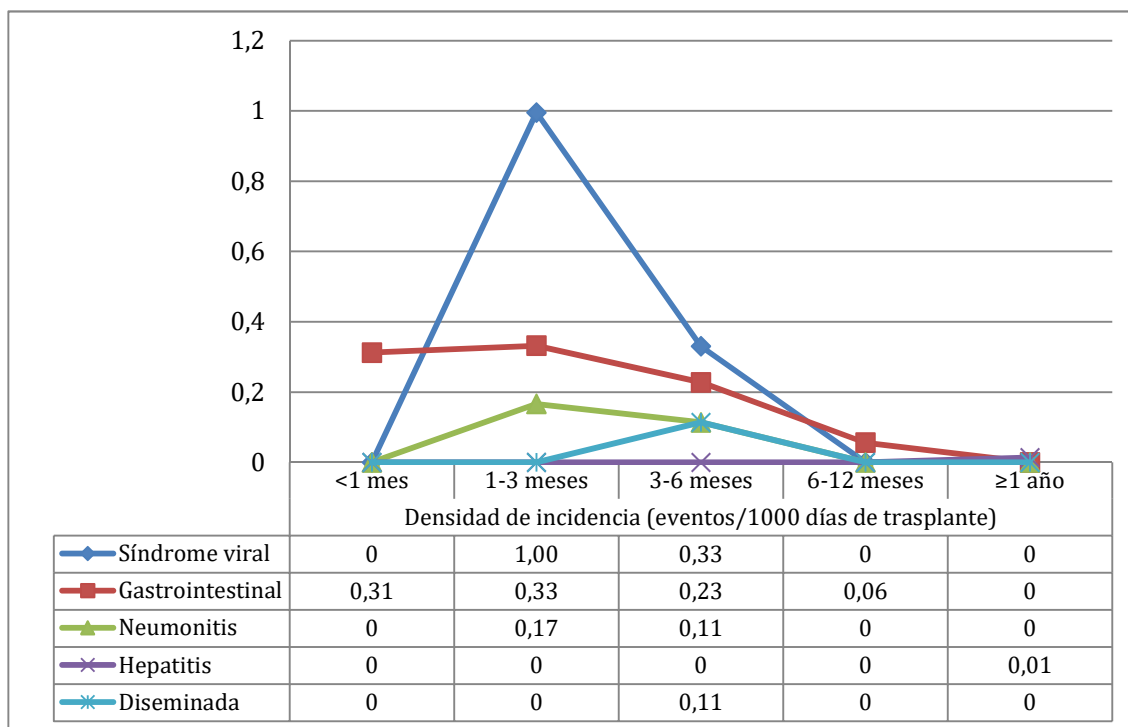


Figura 20. Densidad de incidencia de enfermedad por CMV según tipo y tiempo al trasplante.

La incidencia de enfermedad por CMV en función del año de trasplante se muestra en la figura 21. El descenso de la misma con respecto al número de trasplantes realizados a partir del año 2005 coincide con el cambio de estrategia a profilaxis universal continua (receptores seropositivos y D+/R-) según se ha descrito previamente en la sección de material y métodos.

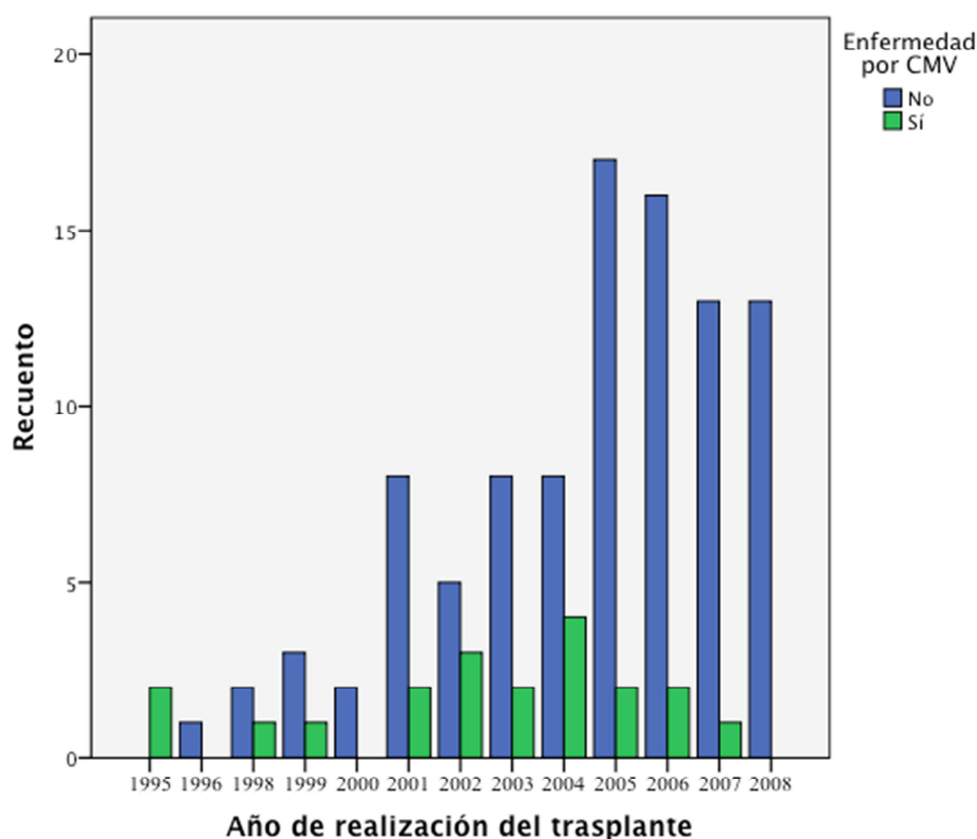


Figura 21. Incidencia de enfermedad por CMV según año de trasplante.

7.3.5. Otras infecciones virales y parasitarias.

Previo al trasplante, el 94% de los receptores (101 de los 108 de los que se disponía de serología pretrasplante) tenían datos serológicos compatibles con infección pasada por el virus de Epstein-Barr, así como el 96% (107/111) en el caso del virus varicela-zóster.

Ninguna otra infección viral (distinta de la infección por CMV) o parasitaria requirió ingreso hospitalario. Se detectaron sin embargo durante el periodo de seguimiento 3 infecciones por virus respiratorios (2 por el virus Influenza A, 1 por Influenza B), 1 infección por VVZ (herpes zóster multimetamérico) y 1 infección por VEB (leucoplasia oral vellosa diagnosticada por biopsia). Se recogieron 2 casos de infección por virus BK que respondieron a la disminución de la inmunosupresión, si bien no se solicitaba de manera sistemática su detección.

7.4. Factores de riesgo de infección.

7.4.1. Análisis univariante.

En la tablas 9, 10, 11, 12 y 13 se muestran los resultados del análisis univariante de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de los diferentes tipos de infección tras la realización del trasplante de páncreas.

Infección recurrente.

Dado que el número de pacientes con al menos un episodio de infección fue tan elevado en nuestro estudio (81%), no encontramos factores que nos ayudaran a diferenciar los pacientes con infección de aquellos libres de ella. En ese sentido, la variable definida como infección recurrente, nos parece que identifica mejor aquellos factores que favorecen, en general, la infección en el receptor de un trasplante pancreático.

En el análisis univariante o bivariado, la enfermedad arterial periférica (OR 7,67; IC95% 1,55-38,01), la necesidad de reintervención quirúrgica (OR 2,85; IC95% 1,30-6,24), y el rechazo agudo o el tratamiento del mismo con bolos de esteroides (OR 2,33; IC95% 1,01-5,66) se relacionaron de manera significativa con el desarrollo de infección recurrente.

Tabla 9. Factores asociados a infección recurrente. Análisis univariante.

| VARIABLES RECEPTOR | Infección NO N= 72 | Infección SÍ N= 44 | OR crudo (IC95%) | p (Wald) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Sexo (hombre) | 43 (60) | 25 (57) | 0,89 (0,42-1,90) | 0,758 |
| Edad (por año) | 37,5 (7,4) | 39,1 (8,4) | 1,03 (0,98-1,08) | 0,263 |
| Años de evolución de la DM | 23,1 (6,8) | 23,3 (8,0) | 1,01(0,95-1,06) | 0,863 |
| Tiempo en diálisis previo al trasplante | 22,5 (20,2) | 22,2 (13,2) | 0,999 (0,94-1,13) | 0,553 |
| Hemodiálisis previa | 43 (60) | 30 (68) | 1,61 (0,72-3,58) | 0,245 |
| Diálisis peritoneal previa | 23 (32) | 17 (39) | 1,39 (0,64-3,01) | 0,411 |
| IMC receptor pretrasplante (por kg/m ²) | 23,7 (3,7) | 24,1 (4,4) | 1,03 (0,94-1,13) | 0,553 |
| Enfermedad arterial periférica | 2 (3) | 8 (18) | 7,67 (1,55-38,01) | 0,013 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | 4,2 (0,5) | 4,4 (0,6) | 1,74 (0,87-3,48) | 0,120 |
| CMV mismatch (D+/R-) | 21 (29) | 9 (20) | 0,62 (0,26-1,52) | 0,301 |
| HLA match | 4,5 (1,2) | 4,7 (0,9) | 1,16 (0,81-1,66) | 0,407 |
| Albúmina basal (por g/dL) | 4,1 (0,57) | 4,2 (0,60) | 1,01 (0,97-1,05) | 0,599 |
| Leucocitos basales por mL (por unidad) | 7484 (2070) | 7330 (1642) | 1,00 (1,000-1,000) | 0,682 |
| VARIABLES DONANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Sexo (hombre) | 50 (70) | 29 (66) | 0,85 (0,38-1,89) | 0,692 |
| Edad del donante (por año) | 27,0 (8,0) | 27,5 (10,0) | 1,01 (0,97-1,05) | 0,741 |
| IMC donante (por kg/m ²) | 23,2 (3,0) | 23,3 (3,0) | 1,004 (0,884-1,141) | 0,948 |
| Tiempo en UCI (por hora) | 61,9 (52,6) | 42,7 (39,9) | 0,991 (0,981-1,001) | 0,065 |
| Necesidad de drogas vasoactivas | 2 (3) | 2 (4) | 2,53 (0,27-23,39) | 0,414 |

| VARIABLE PERI/ POSTRASPLANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
|--|-------------|-------------|---------------------|-------|
| Tipo de derivación exocrina (entérica) | 37 (51) | 21 (48) | 0,84 (0,40-1,78) | 0,648 |
| Tiempo de isquemia caliente (por min.) | 78 (21) | 70 (17) | 0,979 (0,955-1,004) | 0,102 |
| Tiempo de isquemia fría renal (por min.) | 797 (127) | 838 (146) | 1,002 (0,999-1,006) | 0,134 |
| Tiempo de isquemia fría pancreática (por min.) | 525 (98) | 525 (103) | 1,000 (0,996-1,004) | 0,998 |
| Transfusión sanguínea | 15 (21) | 15 (34) | 1,97 (0,85-4,57) | 0,117 |
| Empleo de drogas vasoactivas | 2 (3) | 2 (4) | 1,61 (0,22-11,86) | 0,641 |
| Necesidad de diálisis | 13 (18) | 8 (18) | 0,94 (0,35-2,50) | 0,901 |
| Trombosis del injerto | 15 (21) | 10 (23) | 1,06 (0,43-2,63) | 0,902 |
| Reintervención quirúrgica | 20 (28) | 23 (52) | 2,85 (1,30-6,24) | 0,009 |
| Tratamiento de mantenimiento | | | | |
| Azatioprina | 33 (46) | 23 (52) | 1,29 (0,61-2,74) | 0,501 |
| Micofenolato | 39 (54) | 21 (48) | 0,77 (0,36-1,64) | 0,501 |
| Rechazo agudo (cualquiera) | 11 (15) | 14 (32) | 2,59 (1,05-6,38) | 0,039 |
| Rechazo pancreático | 9 (12) | 7 (16) | 1,32 (0,46-3,85) | 0,606 |
| Choque de esteroides | 12 (17) | 14 (32) | 2,33 (1,01-5,66) | 0,049 |
| Tiempo de seguimiento (por día) | 1699 (1131) | 1422 (1225) | 1,000 (0,999-1,000) | 0,218 |

Nota. CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo para CMV IgG; dL, decilitro; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos; m, metros; min, minutos; mg, miligramos; UCI, unidad de cuidados intensivos. Datos expresados como n(%), media (SD) salvo indicación.

Infección fúngica.

Las variables que se asociaron, significativamente, a una mayor frecuencia de infección fúngica en el análisis univariante fueron: tiempos de isquemia fría renal y pancreática, la necesidad de transfusión sanguínea o de reintervención quirúrgica y el empleo de azatioprina. También lo hizo el tiempo en UCI del donante, que fue menor en los pacientes con infección.

Tabla 10. Factores asociados a infección fúngica. Análisis univariante.

| VARIABLES RECEPTOR | Infección NO N= 84 | Infección SÍ N= 32 | OR crudo (IC95%) | P (Wald) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Sexo (hombre) | 48 (57) | 20 (62) | 1,16 (0,52-2,59) | 0,715 |
| Edad (por año) | 37,6 (7,8) | 39,5 (7,7) | 1,02 (0,97-1,08) | 0,380 |
| Años de evolución de la DM | 23,2 (7,0) | 23,1 (7,9) | 1,00 (0,94-1,06) | 0,907 |
| Tiempo en diálisis previo al trasplante (meses) | 22,5 (14,9) | 22,0 (11,1) | 1,00 (0,97-1,02) | 0,743 |
| IMC receptor pretrasplante (por kg/m ²) | 23,6 (3,7) | 24,3 (4,5) | 1,04 (0,94-1,14) | 0,493 |
| Enfermedad arterial periférica | 5 (6) | 5 (16) | 2,39 (0,65-8,84) | 0,093 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | 4,4 (0,5) | 4,4 (0,6) | 1,27 (0,63-2,59) | 0,507 |
| CMV mismatch (D+/R-) | 22 (26) | 8 (25) | 0,94 (0,38-2,31) | 0,887 |
| HLA match | 4,5 (1,16) | 4,6 (0,96) | 1,19 (0,82-1,73) | 0,363 |
| Albúmina basal (por g/dL) | 4,1 (0,6) | 4,0 (0,5) | 1,01 (0,97-1,06) | 0,615 |
| Leucocitos basales por mL (por unidad) | 7495 (1949) | 7238 (1817) | 1,000 (1,000-1,000) | 0,702 |
| VARIABLES DONANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Sexo (hombre) | 55 (65) | 24 (75) | 1,99 (0,80-4,94) | 0,138 |
| Edad del donante (por año) | 26,8 (8,3) | 28,2 (9,8) | 1,00 (0,96-1,05) | 0,936 |
| IMC donante (por kg/m ²) | 23,0 (3,0) | 23,7 (2,7) | 1,09 (0,95-1,25) | 0,211 |
| Tiempo en UCI (por hora) | 59,7 (52,1) | 39,1 (33,5) | 0,985 (0,972-0,998) | 0,028 |
| Necesidad de drogas vasoactivas | 1 (1) | 3 (9) | 0,66 (0,11-4,15) | 0,660 |
| VARIABLE PERI/ POSTRASPLANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Tipo de derivación exocrina (entérica) | 43 (51) | 15 (47) | 0,83 (0,38-1,83) | 0,642 |

| | | | | |
|--|-------------|-------------|---------------------|-------|
| Tiempo de isquemia caliente (por min.) | 75,2 (19,7) | 74,7 (20,2) | 0,99 (0,97-1,02) | 0,460 |
| Tiempo de isquemia fría renal (por min.) | 788 (126) | 874 (138) | 1,007 (1,003-1,011) | 0,001 |
| Tiempo de isquemia fría pancreática (por min.) | 518 (96) | 545 (107) | 1,004 (1,000-1,009) | 0,040 |
| Transfusión sanguínea | 15 (18) | 15 (47) | 3,10 (1,30-7,38) | 0,011 |
| Empleo de drogas vasoactivas | 1 (1) | 3 (9) | 6,73 (0,67-67,10) | 0,104 |
| Necesidad de diálisis | 14 (17) | 7 (22) | 1,39 (0,52-3,72) | 0,518 |
| Obstrucción de vía urinaria (no) | 78 (93) | 32 (100) | 0,41 (0,17-2,89) | 0,620 |
| Trombosis del injerto | 17 (20) | 8 (25) | 1,27 (0,50-3,23) | 0,615 |
| Reintervención quirúrgica | 27 (32) | 16 (50) | 2,61 (1,18-5,87) | 0,020 |
| Tratamiento de mantenimiento | | | | |
| Azatioprina | 36 (43) | 20 (63) | 3,00 (1,32-6,85) | 0,009 |
| Micofenolato | 48 (57) | 12 (37) | 0,33 (0,15-0,76) | 0,009 |
| Rechazo agudo (cualquiera) | 14 (17) | 11 (34) | 2,07 (0,83-5,17) | 0,118 |
| Rechazo pancreático | 13 (15) | 3 (9) | 0,47 (0,13-1,76) | 0,261 |
| Choque de esteroides | 14 (17) | 12 (37) | 2,36 (0,96-5,81) | 0,062 |
| Enfermedad por CMV | 11 (13) | 9 (28) | 2,59 (0,96-7,01) | 0,061 |
| Tiempo de seguimiento (días) | 1733 (1090) | 1230 (1360) | 1,000 (0,999-1,000) | 0,014 |

Nota. CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo para CMV IgG; dL, decilitro; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos; m, metros; min, minutos; mg, miligramos; UCI, unidad de cuidados intensivos. Datos expresados como n(%), media (SD) salvo indicación.

Enfermedad por citomegalovirus.

Se asociaron significativamente con la enfermedad por citomegalovirus tanto el haber sufrido rechazo agudo (tanto renal como pancreático), como la administración de bolos de esteroides para su tratamiento, como se puede ver en la tabla 11.

Tabla 11. Factores asociados a enfermedad por CMV. Análisis univariante.

| VARIABLES RECEPTOR | Infección NO N= 96 | Infección SÍ N= 20 | OR crudo (IC95%) | P (Wald) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Sexo (hombre) | 57 (59) | 11 (55) | 0,84 (0,32-2,21) | 0,718 |
| Edad (por año) | 38,4 (7,8) | 37,0 (7,8) | 0,97 (0,91-1,04) | 0,427 |
| Años de evolución de la DM | 23,3 (7,6) | 22,7 (5,5) | 0,99 (0,92-1,06) | 0,732 |
| Tiempo en diálisis previo al trasplante | 21,5 (14,7) | 27,1 (29,6) | 1,01 (0,99-1,04) | 0,246 |
| IMC receptor pretrasplante (por kg/m ²) | 23,9 (4,1) | 23,2 (3,1) | 0,95 (0,83-1,09) | 0,473 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | 4,3 (0,6) | 4,2 (0,4) | 0,50 (0,15-1,63) | 0,250 |
| CMV mismatch (D+/R-) | 22 (23) | 8 (40) | 2,24 (0,81-6,18) | 0,118 |
| HLA match | 4,5 (1,1) | 4,8 (1,0) | 1,31 (0,82-2,09) | 0,256 |
| Albúmina basal (por g/dL) | 4,2 (0,5) | 3,9 (0,7) | 0,67 (0,28-1,58) | 0,361 |
| Leucocitos basales por mcL (por unidad) | 7581 (1979) | 6641 (1285) | 1,000 (0,999-1,000) | 0,057 |
| VARIABLES DONANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Sexo (hombre) | 69 (72) | 10 (50) | 0,39 (0,15-1,05) | 0,061 |
| Edad del donante (por año) | 26,8 (8,4) | 29,1 (10,4) | 1,03 (0,98-1,09) | 0,282 |
| IMC donante (por kg/m ²) | 23,3 (2,7) | 23,0 (4,2) | 0,97 (0,83-1,15) | 0,755 |
| Tiempo en UCI (por hora) | 55,5 (49,8) | 49,0 (44,7) | 0,997 (0,985-1,509) | 0,628 |
| VARIABLE PERI/ POSTRASPLANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Tipo de derivación exocrina (entérica) | 46 (48) | 12 (60) | 1,60 (0,60-4,26) | 0,394 |
| Tiempo de isquemia fría renal (por min.) | 818 (131) | 784 (151) | 0,998 (0,994-1,002) | 0,338 |
| Tiempo de isquemia fría pancreática (por min.) | 530 (96) | 501 (114) | 0,997 (0,992-1,002) | 0,224 |
| Transfusión sanguínea | 23 (24) | 7 (35) | 1,71 (0,61-4,89) | 0,309 |
| Necesidad de diálisis | 18 (19) | 3 (15) | 0,84 (0,22-3,23) | 0,805 |
| Trombosis del injerto | 24 (25) | 1 (5) | 0,16 (0,02-1,28) | 0,084 |
| Reintervención quirúrgica | 37 (38) | 6 (30) | 0,68 (0,24-1,94) | 0,474 |
| Tratamiento de mantenimiento | | | | |
| Azatioprina | 49 (51) | 7 (35) | 0,52 (0,19-1,41) | 0,196 |
| Micofenolato | 47 (49) | 13 (65) | 1,94 (0,71-5,28) | 0,196 |

| | | | | |
|--|-------------|-------------|---------------------|-------|
| Rechazo agudo (cualquiera) | 15 (16) | 10 (50) | 5,40 (1,92-15,21) | 0,001 |
| Rechazo pancreático | 10 (10) | 6 (30) | 3,69 (1,16-11,75) | 0,027 |
| Choque de esteroides | 16 (17) | 10 (50) | 5,00 (1,79-13,98) | 0,002 |
| Tiempo de seguimiento (por día) | 1462 (1080) | 2227 (1396) | 1,001 (1,000-1,001) | 0,011 |
| PROFILAXIS CMV | | | | |
| Profilaxis (anticipada) [‡] | 14 (15) | 4 (20) | 1,56 (0,53-5,89) | 0,421 |
| (no profilaxis adicional) [‡] | 5 (5) | 3 (15) | 3,60 (0,81-16,67) | 0,108 |

Nota. CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo para CMV IgG; dL, decilitro; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos; m, metros; min, minutos; mg, miligramos; UCI, unidad de cuidados intensivos. [‡]*Versus* profilaxis continua (12 semanas postrasplante). Datos expresados como n (%), media (SD) salvo indicación.

Se muestra asimismo en la figura 22 la curva de supervivencia para el primer episodio de enfermedad por citomegalovirus en función de haber recibido previamente o no bolos de esteroides (Log Rank test (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 11,640; p=0,001).

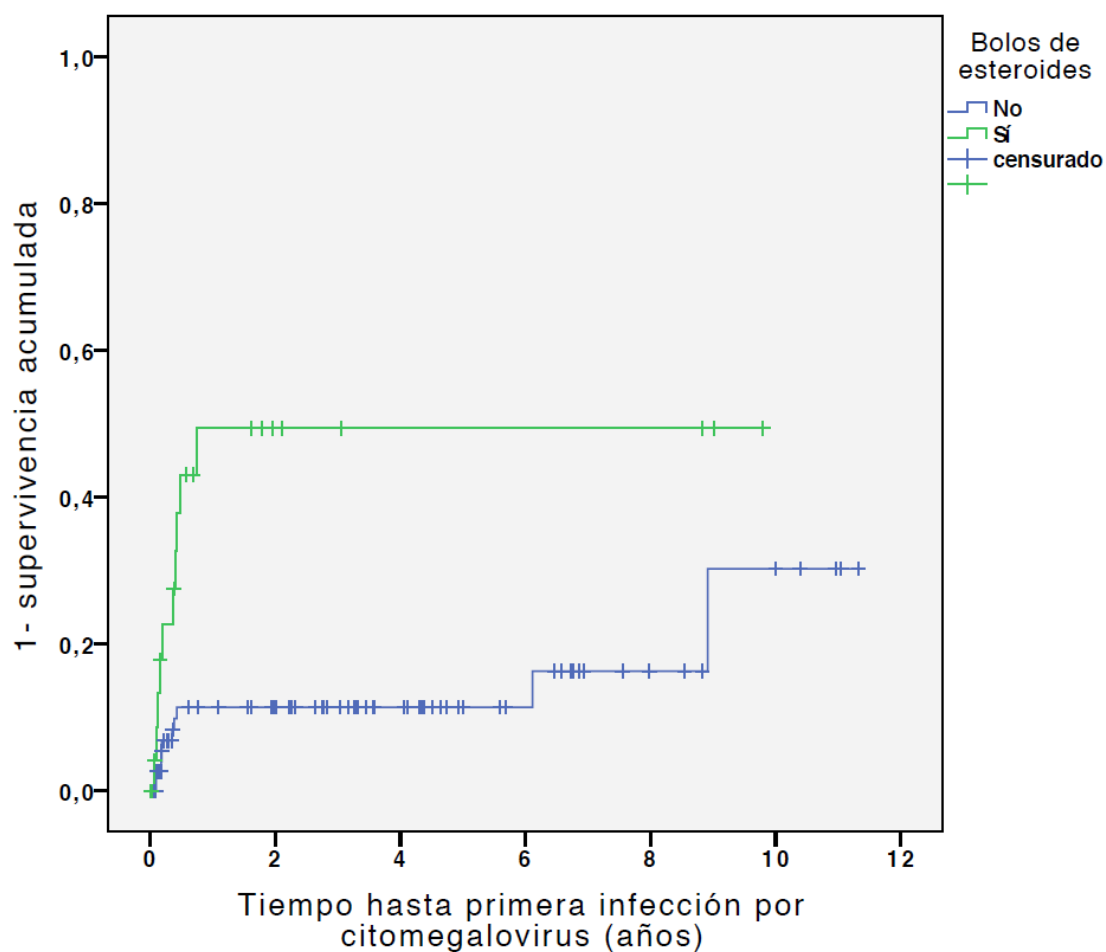


Figura 22. Curva de supervivencia de enfermedad por CMV según administración previa de bolos de esteroides.

Nota. CMV, citomegalovirus. Diferencias estadísticamente significativas (Log Rank test (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 11,640; $p=0,001$).

Infección de la herida quirúrgica.

En el análisis univariante tanto el antecedente de enfermedad arterial periférica previo al trasplante (OR 7,4; IC95% 1,5 a 36,9), como la necesidad de reintervención quirúrgica (OR 3,7; IC95% 1,7 a 8,3) se asociaron de manera estadísticamente significativamente con padecer al menos una infección de la herida quirúrgica.

Tabla 12. Factores asociados a infección de la herida quirúrgica. Análisis univariante.

| VARIABLES RECEPTOR | Infección NO N= 72 | Infección SÍ N= 44 | OR crudo (IC95%) | P (Wald) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Sexo (hombre) | 39 (54) | 29 (66) | 1,58 (0,72-3,45) | 0,254 |
| Edad (por año) | 38,3 (8,0) | 39,3 (7,9) | 1,02 (0,97-1,07) | 0,455 |
| Años de evolución de la DM | 23,5 (6,4) | 22,7 (8,5) | 0,99 (0,93-1,04) | 0,589 |
| Tiempo en diálisis previo al trasplante | 21,3 (18,9) | 24,2 (16,1) | 1,01 (0,99-1,03) | 0,436 |
| Hemodiálisis previa | 44 (61) | 29 (66) | 1,46 (0,66-3,24) | 0,348 |
| Diálisis peritoneal previa | 23 (32) | 17 (39) | 1,30 (0,60-2,83) | 0,511 |
| IMC receptor pretrasplante (por kg/m ²) | 23,6 (3,7) | 24,2 (4,3) | 1,03 (0,94-1,13) | 0,571 |
| Enfermedad arterial periférica | 2 (3) | 8 (18) | 7,44 (1,50-36,93) | 0,014 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | 4,3 (0,6) | 4,3 (0,5) | 1,17 (0,58-2,32) | 0,665 |
| Albúmina basal (por g/dL) | 4,1 (0,6) | 4,2 (0,7) | 1,01 (0,96-1,07) | 0,656 |
| Leucocitos basales por mL (por unidad) | 7318 (2038) | 7605 (1674) | 1,000 (1,000-1,000) | 0,453 |
| VARIABLES DONANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Sexo (hombre) | 48 (67) | 31 (70) | 1,19 (0,53-2,70) | 0,674 |
| Edad del donante (por año) | 27,5 (8,0) | 26,7 (10,0) | 1,99 (0,95-1,06) | 0,676 |
| IMC donante (por kg/m ²) | 23,1 (3,1) | 23,5 (2,3) | 1,05 (0,92-1,19) | 0,456 |
| Tiempo en UCI (por hora) | 59,5 (53,0) | 47,1 (41,5) | 0,99 (0,99-1,00) | 0,224 |
| Necesidad de drogas vasoactivas | 3 (4) | 4 (9) | 1,96 (0,20-19,41) | 0,567 |
| VARIABLE PERI/ POSTRASPLANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Tipo de derivación exocrina (entérica) | 36 (50) | 23 (52) | 1,03 (0,48-2,21) | 0,934 |
| Tiempo de isquemia fría renal (por min.) | 795 (136) | 840 (130) | 1,002 (0,999-1,006) | 0,123 |
| Tiempo de isquemia fría pancreática (por min.) | 521 (95) | 532 (106) | 1,001 (0,997-1,005) | 0,501 |
| Transfusión sanguínea | 17 (24) | 13 (30) | 1,39 (0,59-3,27) | 0,451 |
| Necesidad de diálisis | 14 (19) | 13 (30) | 0,74 (0,27-2,00) | 0,549 |
| Trombosis del injerto | 12 (17) | 13 (30) | 2,25 (0,90-5,62) | 0,084 |
| Reintervención quirúrgica | 18 (25) | 25 (57) | 3,73 (1,67-8,32) | 0,001 |
| Tratamiento de mantenimiento | | | | |
| Azatioprina | 32 (44) | 24 (55) | 1,50 (0,71-3,19) | 0,292 |
| Micofenolato | 40 (56) | 20 (45) | 0,67 (0,31-1,42) | 0,292 |
| Rechazo agudo (cualquiera) | 16 (22) | 9 (21) | 0,90 (0,36-2,56) | 0,822 |
| Rechazo pancreático | 10 (14) | 6 (14) | 0,98 (0,33-2,91) | 0,969 |
| Choque de esteroides | 16 (22) | 10 (23) | 1,03 (0,42-2,53) | 0,950 |
| Enfermedad por CMV | 13 (18) | 7 (16) | 0,86 (0,31-2,35) | 0,767 |
| Tiempo de seguimiento (por día) | 1911 (1208) | 1075 (902) | 0,999 (0,999-1,000) | 0,001 |

Nota. CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo para CMV IgG; dL, decilitro; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos; m, metros; min, minutos; mg, miligramos; UCI, unidad de cuidados intensivos. Datos expresados como n(%), media (SD) salvo indicación.

Infección del tracto urinario.

Las variables que en el estudio bivariado se relacionaron con el desarrollo de infección del tracto urinario fueron el sexo del receptor (siendo factor protector el ser hombre, OR 0,4; IC95% 0,2 a 0,9), la derivación exocrina del páncreas empleada (con un menor riesgo en la entérica: OR 0,33; IC95% 0,1 a 0,7), y el haber tenido al menos un episodio de rechazo agudo bien pancreático o renal, así como el tratamiento por ello con choques de esteroides (OR 2,6; IC95% 1,1 a 6,4).

Tabla 13. Factores asociados a infección del tracto urinario. Análisis univariante.

| VARIABLES RECEPTOR | Infección NO N= 67 | Infección SÍ N= 49 | OR crudo (IC95%) | P (Wald) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Sexo (hombre) | 45 (67) | 23 (47) | 0,40 (0,19-0,87) | 0,021 |
| Edad (por año) | 38,2 (8,1) | 38,0 (7,5) | 1,00 (0,95-1,05) | 0,936 |
| Años de evolución de la DM | 22,6 (7,0) | 24,0 (7,7) | 1,03 (0,97-1,08) | 0,360 |
| Tiempo en diálisis previo al trasplante | 24,1 (20,1) | 19,9 (11,7) | 0,99 (0,96-1,01) | 0,226 |
| Hemodiálisis previa | 39 (58) | 34 (69) | 1,65 (0,76-3,62) | 0,209 |
| Diálisis peritoneal previa | 24 (35) | 16 (33) | 0,83 (0,38-1,80) | 0,634 |
| IMC receptor pretrasplante (por kg/m ²) | 23,9 (4,2) | 23,7 (3,6) | 0,97 (0,88-1,07) | 0,553 |
| Enfermedad arterial periférica | 4 (6) | 6 (12) | 2,10 (0,56-7,87) | 0,274 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | 4,2 (0,5) | 4,4 (0,6) | 1,58 (0,79-3,16) | 0,197 |
| Albúmina basal (por g/dL) | 4,2 (0,5) | 4,0 (0,6) | 0,94 (0,47-1,86) | 0,849 |
| Leucocitos basales por mL (por unidad) | 7362 (1766) | 7502 (2089) | 1,000 (1,000-1,000) | 0,707 |
| VARIABLES DONANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Sexo (hombre) | 47 (70) | 32 (65) | 0,80 (0,36-1,76) | 0,572 |
| Edad del donante (por año) | 27,0 (8,8) | 27,4 (8,8) | 1,01 (0,97-1,05) | 0,700 |
| IMC donante (por kg/m ²) | 23,3 (3,2) | 23,1 (2,5) | 0,96 (0,85-1,09) | 0,573 |
| Tiempo en UCI (por hora) | 57,0 (49,1) | 50,9 (48,6) | 0,997 (0,989-1,006) | 0,545 |
| VARIABLE PERI/ POSTRASPLANTE | | | OR crudo (IC95%) | p |
| Tipo de derivación exocrina (entérica) | 40 (60) | 18 (37) | 0,33 (0,15-0,73) | 0,006 |
| Tiempo de isquemia fría renal (por min.) | 806 (146) | 820 (118) | 1,00 (0,99-1,004) | 0,655 |
| Tiempo de isquemia fría pancreática (por min.) | 529 (104) | 530 (94) | 1,00 (0,99-1,003) | 0,674 |
| Transfusión sanguínea | 18 (27) | 12 (24) | 0,90 (0,38-2,11) | 0,803 |
| Necesidad de diálisis | 11 (16) | 10 (20) | 1,17 (0,45-3,02) | 0,753 |
| Obstrucción de vía urinaria (no) | 62 (93) | 48 (98) | 0,23 (0,03-2,07) | 0,191 |
| Trombosis del injerto | 15 (22) | 20 (20) | 0,88 (0,35-2,20) | 0,783 |
| Reintervención quirúrgica | 24 (36) | 19 (39) | 1,06 (0,49-2,27) | 0,890 |
| Tratamiento de mantenimiento | | | | |
| Azatioprina | 31 (46) | 25 (51) | 1,26 (0,60-2,65) | 0,547 |
| Micofenolato | 36 (54) | 24 (49) | 0,80 (0,38-1,68) | 0,547 |
| Rechazo agudo (cualquiera) | 9 (13) | 16 (33) | 2,96 (1,18-7,46) | 0,021 |
| Rechazo pancreático | 5 (7) | 11 (22) | 3,42 (1,10-10,61) | 0,034 |
| Choque de esteroides | 10 (15) | 16 (33) | 2,62 (1,06-6,45) | 0,036 |
| Enfermedad por CMV | 10 (15) | 10 (20) | 1,46 (0,56-3,84) | 0,442 |
| Tiempo de seguimiento (por día) | 1515 (1030) | 1702 (1343) | 0,88 (0,35-2,20) | 0,783 |

Nota. CMV, citomegalovirus; D+/R-, donante seropositivo/receptor seronegativo para CMV IgG; dL, decilitro; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos; m, metros; min, minutos; mg, miligramos; UCI, unidad de cuidados intensivos. Datos expresados como n(%), media (SD) salvo indicación.

7.4.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante (tabla 14) se identificó que la evidencia de enfermedad arterial pretrasplante estaba asociada al desarrollo de infección recurrente (OR 11,5; IC95% 2,1 a 62,9), infección de la herida quirúrgica (OR 8,9; IC95% 1,7 a 47,5) e infección fúngica (OR 6,3; IC95% 1,2 a 33,1).

El haber recibido bolos de esteroides por sospecha o diagnóstico de rechazo del injerto estuvo independientemente relacionado con la aparición de infección recurrente (OR 3,5; IC95% 1,3 a 9,3), infección del tracto urinario (OR 2,8; IC95% 1,1 a 7,1), infección fúngica (OR 4,2; IC95% 1,4 a 12,6) y enfermedad por CMV (OR 5,9; IC95% 1,9 a 18,0).

Asimismo, la necesidad de reintervención quirúrgica incrementó el riesgo de infección recurrente (OR 3,6; IC95% 1,5 a 8,5) y del riesgo de infección de la herida quirúrgica (OR 4,1; IC95% 1,7 a 9,8).

Un mayor tiempo de isquemia fría (por cada minuto, OR 1,005; IC95% 1,001 a 1,009), y un mayor requerimiento transfusional (OR 3,5; IC95% 1,2 a 9,9) estuvieron asociados con la infección fúngica, y el ser *mismatch* para CMV (OR 4,0; IC95% 1,2 a 13,5) lo estuvo con el desarrollo de enfermedad por CMV.

Finalmente, el sexo femenino y el tipo de drenaje exocrino a vejiga aumentaban la incidencia de infección del tracto urinario a más del doble (OR 2,5; IC95% 1,1 a 5,0).

Tabla 14. Factores de riesgo según tipo de infección. Análisis multivariante.

| | Análisis univariante | | | Análisis multivariante | | |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|-------|------------------------|-------------|-------|
| | OR | IC95% | p | OR | IC95% | p |
| Infección recurrente | | | | | | |
| Enfermedad arterial periférica | 7,7 | 1,6-38,0 | 0,013 | 11,5 | 2,1-62,9 | 0,005 |
| Reintervención quirúrgica | 2,8 | 1,3-6,2 | 0,009 | 3,6 | 1,5-8,5 | 0,004 |
| Rechazo agudo | 2,6 | 1,1-6,4 | 0,039 | - | - | - |
| Bolos de esteroides | 2,3 | 1,01-5,7 | 0,049 | 3,5 | 1,3-9,3 | 0,013 |
| Infección fúngica | | | | | | |
| Enfermedad arterial periférica | 2,4 | 0,7-8,8 | 0,093 | 6,3 | 1,2-33,1 | 0,029 |
| TIF (por minuto) [†] | 1,007 | 1,003-1,011 | 0,001 | 1,005 | 1,001-1,009 | 0,026 |
| Transfusión de hemoderivados | 3,1 | 1,3-7,4 | 0,011 | 3,5 | 1,2-9,9 | 0,017 |
| Reintervención quirúrgica | 2,6 | 1,2-5,9 | 0,020 | - | - | - |
| Uso de azatioprina | 3,0 | 1,3-6,8 | 0,009 | - | - | - |
| Bolos de esteroides | 2,4 | 0,96-5,8 | 0,062 | 4,2 | 1,4-12,6 | 0,010 |
| Enfermedad por CMV | 2,6 | 0,96-7,1 | 0,061 | - | - | - |
| Enfermedad por CMV | | | | | | |
| Sexo del donante (hombre) | 0,4 | 0,2-1,1 | 0,061 | - | - | - |
| CMV <i>mismatch</i> | 2,2 | 0,8-6,2 | 0,118 | 4,0 | 1,2-13,5 | 0,025 |
| Profilaxis (anticipada) [‡] | 1,7 | 0,5-5,9 | 0,421 | - | - | - |
| (no adicional) [‡] | 3,6 | 0,8-16,7 | 0,108 | - | - | - |
| Rechazo agudo | 5,4 | 1,9-15,2 | 0,001 | - | - | - |
| Bolos de esteroides | 5,0 | 1,8-14,0 | 0,002 | 5,9 | 1,9-18,0 | 0,002 |
| IHQ | | | | | | |
| Enfermedad arterial periférica | 7,4 | 1,5-36,9 | 0,014 | 8,9 | 1,7-47,5 | 0,010 |
| Trombosis del injerto | 2,3 | 0,9-5,6 | 0,084 | 1,4 | 0,5-3,7 | 0,542 |
| Reintervención quirúrgica | 3,7 | 1,7-8,3 | 0,001 | 4,1 | 1,7-9,8 | 0,001 |
| ITU | | | | | | |
| Sexo del receptor (hombre) | 0,4 | 0,2-0,9 | 0,021 | 0,4 | 0,2-0,9 | 0,033 |
| Derivación entérica | 0,3 | 0,1-0,7 | 0,006 | 0,4 | 0,2-0,9 | 0,034 |
| Rechazo agudo | 3,0 | 1,2-7,5 | 0,021 | - | - | - |
| Bolos de esteroides | 2,6 | 1,1-6,4 | 0,036 | 2,8 | 1,1-7,1 | 0,033 |

Nota. CMV, citomegalovirus; IHQ, infección de la herida quirúrgica; ITU, infección del tracto urinario; TIF, tiempo de isquemia fría. Infección recurrente, más de dos episodios de infección. [†]Igual a un OR crudo de 1,5 (IC95% 1,2-1,9) por cada hora. OR ajustado 1,3 (IC95% 1,1-1,7) por cada hora. [‡]*Versus* profilaxis continua (12 semanas postrasplante).

7.5. Influencia del tipo de drenaje exocrino del injerto pancreático.

Un aspecto interesante del estudio, aún con las limitaciones metodológicas del mismo que se comentarán en la discusión, es la posibilidad de valorar la influencia del tipo de drenaje exocrino empleado en las distintas complicaciones infecciosas en la población estudiada. Como se muestra en la tabla 15, el drenaje vesical se asoció con una mayor incidencia de infección bacteriana en comparación con la derivación entérica (densidades de incidencia: 1,30 *versus* 0,95 eventos por cada 1000 días de trasplante; razón de densidades de incidencia: 1,38; IC95% 1,04 a 1,81, $p=0,027$).

Esta diferencia significativa se debió a un mayor número de infecciones del tracto urinario (densidades de incidencia: 0,61 *versus* 0,28 eventos por cada 1000 días de trasplante; razón de densidades de incidencia: 2,17; IC95% 1,36 a 3,46, $p<0,001$) mientras que otros tipos de infección como la infección de la herida quirúrgica, tuvieron incidencias similares (figuras 23a y 23b)

Tabla 15. Densidades de incidencia de infección bacteriana según tipo de derivación exocrina del páncreas.

| Tipo de infección | Derivación vesical | | Derivación entérica | | p |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-------|
| | n | Densidad de incidencia | n | Densidad de incidencia | |
| Global [†] | 120 | 1,30 | 88 | 0,95 | 0,027 |
| IHQ | 36 | 0,39 | 32 | 0,34 | 0,69 |
| ITU [‡] | 56 | 0,61 | 26 | 0,28 | 0,001 |
| BRC | 12 | 0,13 | 13 | 0,14 | 0,98 |
| Respiratoria | 0 | 0 | 4 | 0,04 | - |
| Diarrea por <i>C. difficile</i> | 9 | 0,10 | 7 | 0,08 | 1 |
| Otras | 7 | 0,07 | 6 | 0,06 | 0,76 |

Nota. Eventos/1000 días de trasplante. BRC, bacteriemia relacionada con catéter vascular; IHQ, infección de la herida quirúrgica; ITU, infección del tracto urinario; N, número de episodios. [†]Razón de densidades de incidencia: 1,38; IC95% 1,04 a 1,81, $p=0,027$. [‡]Razón de densidades de incidencia: 2,17; IC95% 1,36 a 3,46, $p<0,001$.

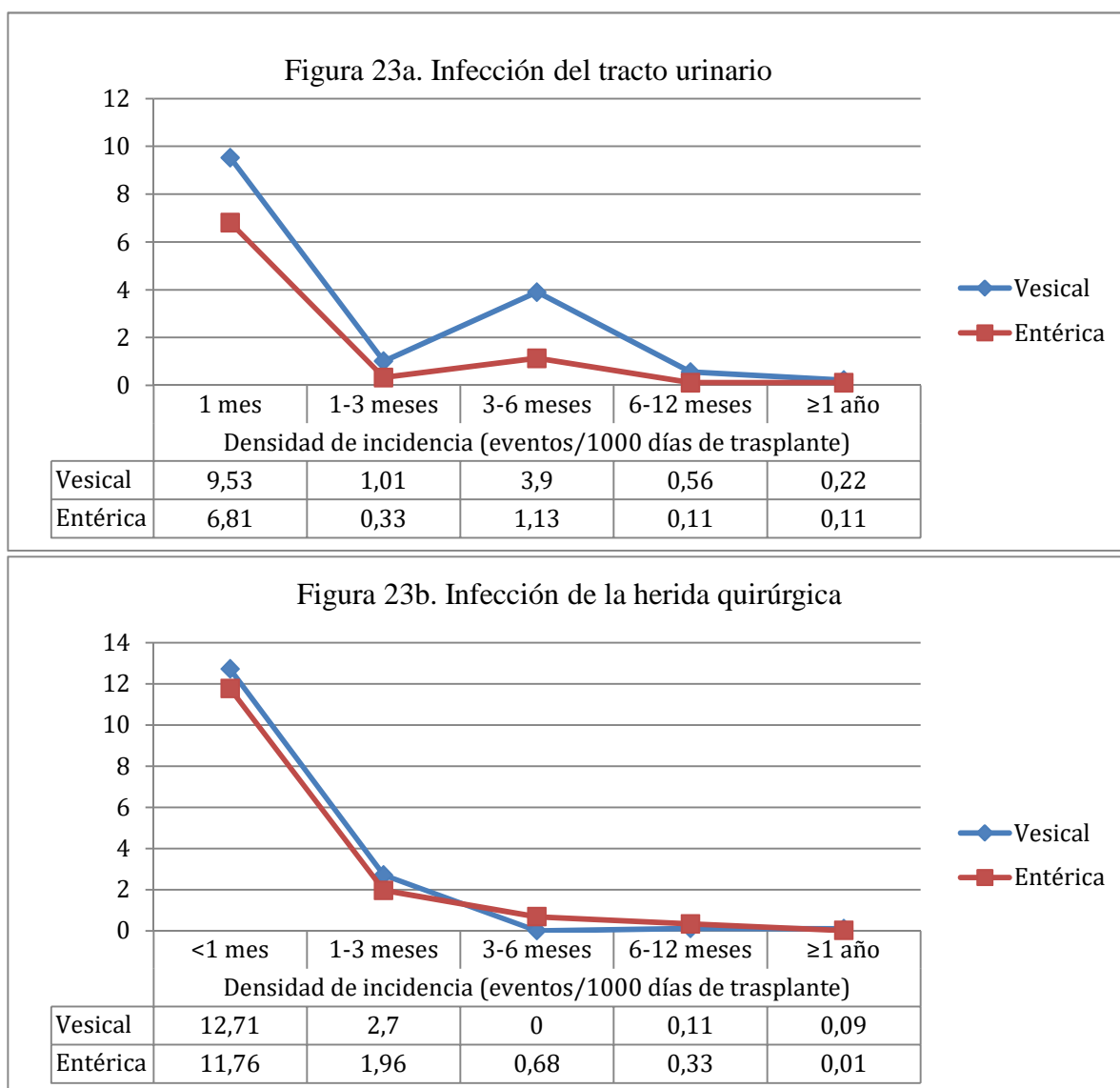


Figura 23. Curvas de densidad de incidencia de infección bacteriana según el tipo de derivación exocrina del páncreas.

Nota. Eventos/1000 días de trasplante. 23a) Curvas de densidades de incidencias de infección del tracto urinario. Excluidos los episodios de bacteriuria asintomáticas. Razón de densidades de incidencia global: 2,17; IC95% 1,36 a 3,46, $p < 0,001$. 23b) Curvas de densidades de incidencias de infección de la herida quirúrgica. Diferencia estadísticamente no significativa; $p = 0,69$.

En la figura 24 se muestra la curva de supervivencia de tiempo hasta la aparición de la primera infección del tracto urinario según el tipo de derivación del páncreas exocrino (Log Rank test (Mantel-Cox): $\chi^2 = 4,402$; $p = 0,036$).

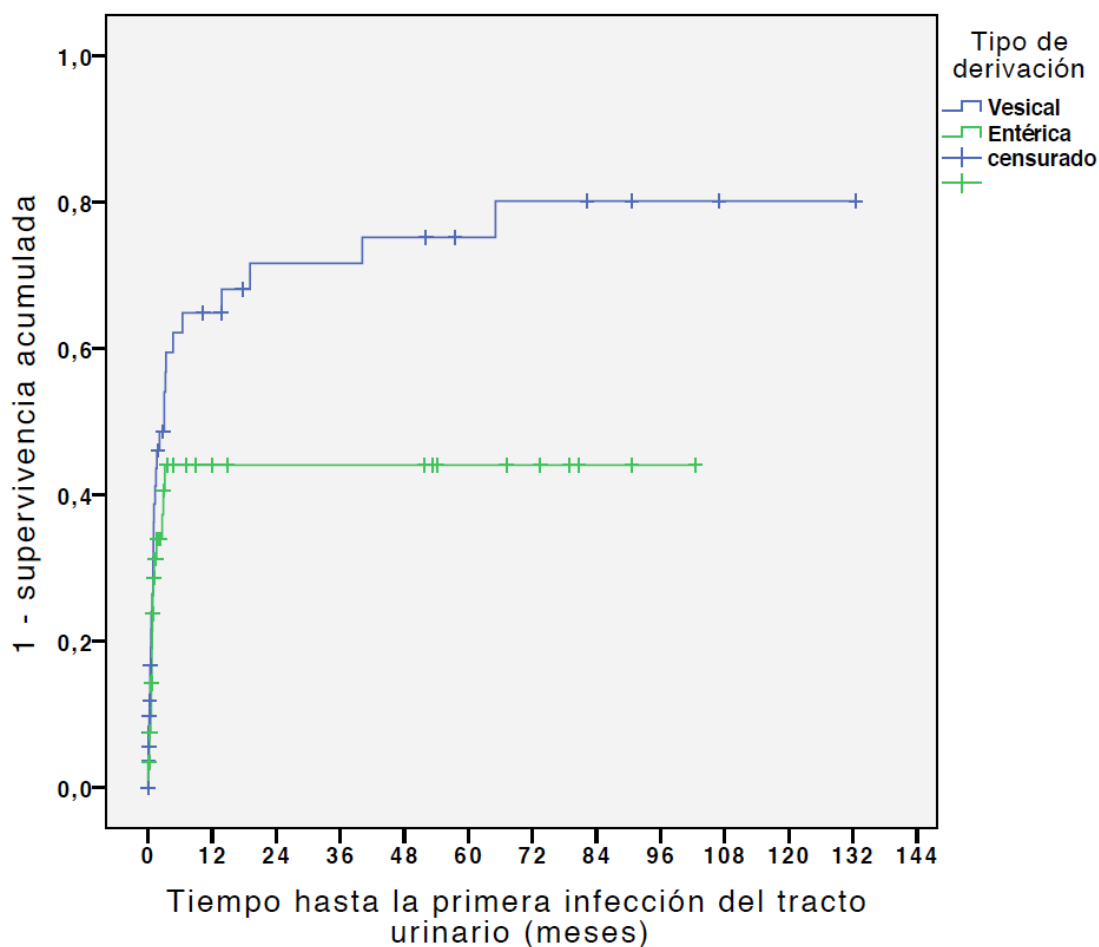


Figura 24. Curvas de supervivencia hasta primer episodio de infección del tracto urinario según tipo de derivación exocrina del páncreas.

Nota. Diferencias estadísticamente significativas (Log Rank test (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 4,402; $p=0,036$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de infección fúngica (Log Rank test (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 0,485; $p=0,486$), o de enfermedad por CMV (Log Rank test (Mantel-Cox): chi-cuadrado= 2,261; $p=0,133$) atendiendo al tipo de derivación exocrina.

7.6. Impacto de las infecciones en la función a largo plazo del injerto pancreático y en la mortalidad.

Al final del seguimiento 29 pacientes (25%) desarrollaron disfunción grave del injerto pancreático. Como se muestra en la tabla 16, la infección fúngica, el rechazo agudo y la trombosis del injerto se asociaron de manera independiente con dicha disfunción grave.

El impacto de la presencia de infecciones recurrentes también se reflejó en una mayor estancia hospitalaria (22 vs 30 días; U de Mann-Whitney =796.5, $p<0.001$).

Tabla 16. Impacto de la infección en la función del injerto pancreático a largo plazo.

| Factores de riesgo | Análisis univariante | | | Análisis multivariante | | |
|--------------------------------|----------------------|----------|--------|------------------------|----------|--------|
| | OR | IC95% | p | OR | IC95% | p |
| Infección global | 2,4 | 0,7-8,9 | 0,182 | | | |
| Infección recurrente | 2,1 | 0,9-5,0 | 0,080 | | | |
| Infección de herida quirúrgica | 3,8 | 1,6-9,3 | 0,003 | | | |
| Infección del tracto urinario | 1,0 | 0,4-2,2 | 0,914 | | | |
| Infección fúngica | 4,4 | 1,8-10,9 | 0,001 | 8,4 | 1,9-37,0 | 0,005 |
| Enfermedad por CMV | 1,4 | 0,5-3,9 | 0,571 | | | |
| IMC del receptor | 1,0 | 0,9-1,1 | 0,464 | | | |
| Edad del donante | 1,1 | 0,99-1,1 | 0,138 | | | |
| CMV <i>mismatch</i> | 1,4 | 0,6-3,6 | 0,464 | | | |
| Rechazo agudo | 3,2 | 1,2-8,2 | 0,016 | 15,6 | 2,8-86,9 | 0,002 |
| Uso de micofenolato | 0,6 | 0,2-1,3 | 0,201 | | | |
| Trombosis del injerto | 24,7 | 8,0-76,4 | 0,0005 | 142 | 21,3-955 | 0,0005 |

Nota. CMV, citomegalovirus; IMC, índice de masa corporal.

No se diagnosticó ningún síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado a infección por el virus de Epstein-Barr, documentándose únicamente un caso de cáncer sólido no relacionado con ningún agente infeccioso.

Seis pacientes (5,1%) murieron, 3 de ellos debido a un evento infeccioso. Uno de ellos falleció tras una neumonía asociada a ventilación mecánica en cuidados intensivos tras requerir trasplantectomía por trombosis del injerto. Otro paciente debido a una sobreinfección por *Aspergillus* sp. de una pancreatitis aguda necrosante, y uno por

una peritonitis secundaria bacteriana y fúngica tras una fístula anastomótica como complicación posquirúrgica. En los últimos dos casos, la derivación exocrina realizada fue entérica. Los otros tres receptores de trasplante fallecieron por tromboembolismo pulmonar bilateral, hemorragia masiva tras pancreatitis y erosión secundaria del injerto arterial, y por ictus isquémico.

8. DISCUSIÓN

8.DISCUSIÓN

La información disponible sobre las infecciones en el trasplante de páncreas es mucho más escasa que la relativa a otros trasplantes como el renal o el hepático. Más aún, mucha de la que disponemos proviene de series cuyo objetivo primario era describir los resultados en cuanto a la supervivencia de injerto y paciente o las complicaciones quirúrgicas, siendo la descripción de las infecciones casi incidental. Desde el punto de vista metodológico, muchos de los estudios publicados carecen de una definición uniforme y aceptada de los distintos eventos infecciosos, y las descripciones se basan habitualmente en porcentajes y por lo tanto no están ajustadas apropiadamente a variables tan importantes a considerar como el tiempo en el que el paciente está en riesgo de desarrollarlos. Por otra parte, los tiempos de seguimiento, en la mayor parte de los estudios son cortos, y no se detalla la cronología exacta de las distintas complicaciones infecciosas. En los escasos estudios que estaban específicamente diseñados para el estudio de las infecciones, y contenían una definición clara de los distintos procesos infecciosos, la cronología de las infecciones y sus incidencias se muestran sin embargo referidas mayoritariamente al total del tiempo de seguimiento en su conjunto, sin detallar las distintas densidades de incidencia en cada periodo postrasplante, aspecto muy importante a la hora de diseñar estrategias de prevención y detección precoz.

Nuestro estudio describe la epidemiología de las infecciones de manera detallada y muestra cómo la incidencia relativa al número de pacientes por día de seguimiento varía ampliamente para cualquiera de las infecciones en función del tiempo postrasplante. Los eventos están claramente definidos y el tiempo de seguimiento es largo (con una mediana de seguimiento de más de 4 años), lo que permite, al contrario que la mayor parte de los estudios previos, recoger incidencias de eventos tardíos (222).

Incidencia.

Nuestros datos reflejan que las infecciones son una causa muy importante de morbilidad y la primera causa de mortalidad entre los receptores de trasplante de páncreas de la cohorte. El 81% de nuestros receptores sufrieron al menos un episodio de infección grave y más de un tercio de ellos desarrollaron infecciones recurrentes.

Las incidencias de infección reportadas tras un trasplante de páncreas son muy

heterogéneas, variando desde el 7 al 95% de los pacientes (41, 43-45, 223, 224). Nuestros datos se sustentan en un análisis detallado de cada tipo de infección con unas definiciones ampliamente aceptadas de vigilancia epidemiológica. Existen pocas series que estudien en detalle la epidemiología de las infecciones graves en el trasplante de páncreas. Entre ellas, la experiencia publicada por Rostambeigi et al (42) de la Clínica Mayo, reportaba una incidencia del 63% de infecciones graves (aquellas que también requirieron ingreso hospitalario), si bien excluyeron del análisis todas aquellas infecciones que ocurrieron durante la primera hospitalización salvo que ésta prolongara la estancia hospitalaria por más de dos semanas. Esta exclusión, cuestionable desde el punto de vista clínico, sin duda puede explicar la menor incidencia encontrada por dichos autores con respecto a la de nuestro estudio, habida cuenta del gran número de infecciones que se presentan en las semanas siguientes al acto quirúrgico, aunque muchas no prolonguen el ingreso más de las mencionadas dos semanas. Una incidencia similar a la nuestra ha sido comunicada por Bassetti et al. (46), que encontraron una incidencia entre los receptores de trasplante simultáneo de páncreas-riñón del 80%, empleando una metodología similar.

Como era esperable, las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes tanto en las infecciones que aparecen precozmente tras la cirugía, como en las que ocurren más tardíamente. Dicho esto, la infección fúngica invasora y las infecciones víricas fueron, también, comunes en nuestra cohorte, con algunas peculiaridades con respecto a otro tipo de trasplantes de órganos sólidos que se discutirán posteriormente.

Formas clínicas.

De manera global la infección de la herida quirúrgica fue el tipo más frecuente de infección bacteriana en los tres primeros meses postrasplante, seguida de la infección urinaria y la bacteriemia de catéter vascular. Sin embargo, la infección del tracto urinario fue la predominante a partir del tercer mes, de manera más marcada entre aquellos receptores en los que la derivación exocrina del páncreas se hizo a la vejiga urinaria (derivación vesical).

Hasta el 38% de los pacientes de nuestra serie desarrolló al menos un episodio de infección de la herida quirúrgica. La mayoría de ellas se trataron de infecciones intraabdominales o del lecho quirúrgico profundo. Estas cifras son similares a las comunicadas por otras muchas series de la literatura como se mencionó previamente en

la introducción. En un monográfico coordinado por los doctores Alarcó y Fernández-Cruz (10) se reportaron las experiencias de los distintos grupos de trasplante pancreático en España a los 25 años desde el primer trasplante de páncreas: la incidencia de infección de la herida quirúrgica es del 42% en los datos comunicados por Moya-Herraiz et al. (28% infección intraabdominal (órgano/espacio), 14% de la herida).

La infección del tracto urinario fue, globalmente, el evento infeccioso más frecuente en nuestra cohorte. Hasta el 41% de nuestros pacientes desarrollaron al menos 1 episodio, siendo la mediana de 2 episodios por paciente (IQR: 0 a 4 episodios), con una tasa de incidencia global de 0,44 episodios por cada 1000 días de trasplante, pero con importantes diferencias según el tiempo transcurrido desde la cirugía.

Esta prevalencia es similar a la descrita en otros estudios con este tipo de trasplante. Así en la serie de Michalak et al (45), encontramos un 30% de infecciones, y en la serie de Rostambeigi et al.(42), con una metodología similar a la nuestra, en el 41% de los 216 trasplantados de páncreas, cifra que se elevaba al 57% en el caso de los receptores simultáneos de páncreas-riñón (24/42), grupo mayoritario en nuestra cohorte. Dicha infección representaba el 30% de los distintos tipos de infección. Esta mayor incidencia en los trasplantados simultáneamente de páncreas-riñón también fue encontrada por Bassetti et al. (46), donde el 54% tuvieron al menos 1 infección urinaria frente al 40% en otros tipos de trasplante de páncreas que no incluían el injerto renal.

La literatura presenta, sin embargo, una gran heterogeneidad en cuanto a la prevalencia de infección urinaria en el trasplante pancreático, comunicándose cifras de hasta el 77-80% con recurrencias de hasta el 65% en los pacientes con derivación vesical (47, 225, 226). En este punto hay que señalar que en muchos estudios se reportan también las “clínicamente silentes”, es decir, bacteriurias asintomáticas, cuyo tratamiento es controvertido y, que en todo caso, nosotros no hemos recogido (59). Sin embargo en algunas cohortes multicéntricas como la española de RESITRA (60), la prevalencia es de tan sólo el 4,9% (6 episodios únicos en 122 trasplantados de páncreas), con una incidencia de 0,22 episodios por cada 1000 días de trasplante y con tan sólo un episodio más allá de los primeros seis meses. Ello contrasta con la incidencia que comunican en el caso del trasplante renal, más del doble con respecto al páncreas, y en el cual el 14% de los pacientes sufren infecciones recurrentes. Las causas de estas disparidades no están claras. Por un lado, la naturaleza retrospectiva de nuestra serie con pacientes incluidos desde 1995 donde la documentación no estaba todavía

informatizada, junto a las definiciones del CDC/NHSN empleadas pueden llevar a una sobreestimación de algunos de los episodios que ante el diagnóstico reflejado en la historia por su equipo médico y la documentación de la bacteriuria, pueda hacer que se haya producido un sesgo de clasificación tomándose como verdaderas infecciones urinarias lo que, realmente, son episodios de bacteriuria asintomática. Tampoco hemos podido recoger ni la presencia de sondaje urinario ni los días totales de cateterización. Por otra parte, en nuestra cohorte se incluyen hasta 58 pacientes con derivación exocrina a vejiga, dato que no se dispone en el estudio de RESITRA. Dado que se realiza entre finales del 2003 y 2005 es muy probable que la gran mayoría de ellos fueran con derivación entérica, disminuyendo notoriamente la incidencia de infección urinaria. Pueden contribuir también a las diferencias la pauta de profilaxis antibiótica y, como los propios autores apuntan, es factible también una infraestimación de los episodios por las definiciones empleadas. De hecho, al comparar nuestros datos con algunas de las pocas cohortes con un diseño y definiciones similares de los procesos infecciosos nuestros resultados convergen. Hasta en la cuarta parte de los receptores de nuestra cohorte se produjo algún tipo de complicación urológica, dando lugar a sondajes y manipulaciones urológicas y facilitando recurrencias (64). Esta cifra alcanzaba el 50% en el caso de la derivación vesical. El más largo seguimiento de nuestra serie también puede contribuir a explicar estas diferencias encontradas en la incidencia. Así, de los episodios de infección urinaria, y a diferencia del trabajo anterior, casi un tercio se produjo a partir del sexto mes, suponiendo los episodios documentados más allá del primer año postrasplante casi la cuarta parte del total.

Los aislamientos más frecuentes en las infecciones bacterianas de nuestra cohorte son *E. coli* y *Enterococcus spp.*, como es habitual en las series de trasplante renal y de renopancreático (57-59, 227, 228). *Candida spp.* se aisló en el 6% de los episodios. Su aislamiento se produce también en otras series entre el 3,4 y el 11%(59).

En nuestra serie la bacteriemia relacionada con catéter vascular ocurrió hasta en un 17% de los pacientes. Los patógenos más frecuentemente aislados en este tipo de infecciones fueron los cocos Gram positivos, estando a la cabeza de ellos los estafilococos coagulasa negativos como era esperable. Es interesante. sin embargo, remarcar que en 3 de los episodios (el 11%), el microorganismo aislado fue una levadura (*Candida sp.*). La candidemia es más frecuente en los receptores de trasplante

de órgano sólido que en otras poblaciones no trasplantadas, habiéndose descrito con mayor frecuencia en el trasplante de páncreas que en el renal aislado (229). La prevalencia que hemos encontrado en nuestro estudio es ligeramente mayor que en la de otras series. Así en la serie de Kawecki et al. (93), el 8,9% de los aislamientos en hemocultivos en el primer mes postrasplante fueron por *Candida*.

Hallazgos microbiológicos. Importancia de la resistencia a los antimicrobianos.

Un aspecto cada vez más importante en las infecciones bacterianas hospitalarias es el patrón de susceptibilidad de los aislamientos a los antibióticos. Muchos estudios han documentado una mayor incidencia de infecciones multirresistentes en los receptores de trasplante de órgano sólido (92, 230) que en la población hospitalizada no trasplantada, constituyendo, como se describe también en nuestra serie, un problema relevante. Los datos obtenidos en nuestra serie parecen corroborar este aserto.

En nuestra serie se documentaron 9 episodios de infección por *S. aureus*, principalmente en relación a bacteriemia relacionada con catéter vascular (4) o infección de la herida quirúrgica (3). De ellos 6 (66%), correspondían a SARM. Ninguno de ellos falleció a causa de dicha infección. Por el contrario, no se detectó ningún enterococo resistente a vancomicina, lo que está en línea con lo comunicado por la mayor parte de los centros europeos donde, al contrario que en EEUU, este tipo de aislamientos son excepcionales. La prevalencia de nuestro centro en cuanto a resistencia de bacterias Gram positivas en pacientes adultos durante los últimos años se ha mantenido en torno a un 20-25% en el caso de resistencia a la meticilina para *S.aureus*, y entre el 0 y el 2% en el caso de *Enterococcus* resistente a la vancomicina.

La infección por SARM parece estar afortunadamente disminuyendo en la actualidad como agente causante de infección del lecho quirúrgico en los pacientes trasplantados de órgano sólido tanto renal como hepático (231, 232). En nuestro centro, en los últimos años también está disminuyendo la incidencia de bacteriemia estafilocócica tras la instauración y refuerzo de medidas de prevención como el lavado de manos o el cuidado en la inserción y cuidado de los catéteres tanto centrales como periféricos.

El 13% de las enterobacterias aisladas en nuestra cohorte eran portadoras de BLEE. Son datos similares a otras series publicadas. En una cohorte prospectiva realizada en un hospital de Barcelona en la que se estudiaron 417 pacientes con

trasplante renal o páncreas-riñón simultáneo, se detectaron enterobacterias con BLEE o ampC desreprimido en el 11,8% de ellos. En el 78% de ellas se trataba de BLEE. El uso previo de antibióticos, la necesidad de diálisis postrasplante y la obstrucción urinaria se asociaron independientemente con su aislamiento. Adicionalmente, el trasplante simultáneo de páncreas-riñón triplicaba el riesgo de infección por dichos microorganismos resistentes (OR 3,5; IC95% 1,6–7,8).

La previamente comentada cohorte de RESITRA comunicó una prevalencia de más de un 25% de *E. coli* portador de BLEE, con resistencia a cotrimoxazol en más de tres de cada cuatro aislamientos en relación a la profilaxis empleada (60).

En años posteriores la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas ha emergido como la amenaza más importante, desde el punto de vista de las infecciones bacterianas, para los pacientes hospitalizados, incluidos los receptores de trasplante (61, 233). Dada la cronología de los pacientes incluidos en este estudio, ninguno de los aislamientos recogidos presentaba resistencia a los carbapenemes.

Infección por *Clostridium difficile*.

La infección por *Clostridium difficile* se ha convertido en una causa significativa de morbilidad en los pacientes que requieren ingreso hospitalario. En nuestra serie, se registraron 16 episodios de infección por dicho microorganismo, de los cuales 12 se registraron durante los 6 primeros meses postrasplante, momento en el que los pacientes están más frecuentemente en el medio hospitalario y, de acuerdo con lo descrito en otras series (105, 106).

La prevalencia global de infección por *Clostridium difficile* en la serie fue, por tanto, del 13% (15 de 116 pacientes). Existe en la literatura una gran variabilidad entre centros en las tasas de infección por CD encontradas en los pacientes trasplantados (102). En todo caso, la información disponible señala que el riesgo de padecer esta infección es mayor en el paciente trasplantado que en los pacientes con similares características que no reciben un trasplante. Dentro de los trasplantes de órgano sólido, parece que los receptores de trasplante de páncreas-riñón tienen un riesgo algo mayor. Así, en el metanálisis de Paudel et al. (101) con más de 21000 trasplantados, la prevalencia fue mayor entre los receptores de más de un trasplante (siendo el 97% trasplantes combinados de páncreas-riñón) que incluso entre los trasplantados de pulmón (12,7% vs 10,8%). Estas cifras son muy similares a las encontradas en nuestra cohorte. Por otra parte, el largo tiempo de seguimiento de nuestra serie nos ha permitido

incluir un mayor número de episodios tardíos: así, mientras que en un estudio multicéntrico español con una media de seguimiento cercana al año (106) tan solo el 4,4% de los casos de infección por CD ocurrieron más allá del primer año postrasplante (2 casos entre 4472 receptores de trasplantes), esta cifra asciende a casi el 20% en nuestra cohorte, donde el tiempo medio de seguimiento fue de más de 4 años.

Sin embargo, existen varias limitaciones a la hora de realizar estas comparaciones. La comparación de densidades de incidencia entre estudios puede diferir según el método diagnóstico empleado. No hay todavía un consenso definitivo sobre cuál debe ser el método de referencia en el diagnóstico de la infección por CD (234). En nuestra serie, y dados los años en los que se ha recogido la información, han variado las técnicas microbiológicas de diagnóstico, habiéndose realizado tanto la detección de toxina A/B en heces (mayoritariamente) como posteriormente la demostración de cepa toxigénica en cultivo en anaerobiosis, aunque no se ha podido registrar el método empleado para cada uno de los testados. El cultivo citotoxigénico aumenta la sensibilidad, detectando aquellos individuos portadores de la bacteria en el intestino en los que no se detectó la toxina libre en heces inicialmente. No es hasta más recientemente cuando se han introducido en nuestro centro la detección de glutamato deshidrogenasa y las técnicas de biología molecular para su diagnóstico. Uno de los beneficios de la determinación de toxina preformada en heces es que, aunque la sensibilidad puede ser subóptima, la detección de la toxina ya preformada en heces aumenta su especificidad. El valor predictivo positivo de los enzoinmunoensayos frente a la toxina puede ser tan bajo como el 50% en escenarios de baja prevalencia (235, 236). Es por ello fundamental una valoración clínica que ayude a determinar la probabilidad pre-prueba principalmente en aquellos test con mayor sensibilidad, capaces de detectar el estado de portador asintomático de CD (237).

Un importante estudio con más de 6000 pacientes con diarrea valoró recientemente el correlato clínico de los distintos test diagnósticos. Mostró que el empleo de detección antigénica mediante glutamato deshidrogenasa o de los test de amplificación de ácidos nucleicos como prueba única conlleva un sobrediagnóstico como se evidenció al existir una ausencia de asociación con la mortalidad o la tasa de complicaciones por CD (234). Por el contrario, la prueba que se correlacionó con la evolución clínica fue la demostración de toxina preformada en las heces, el test diagnóstico empleado en los pacientes de nuestra cohorte.

El método más empleado en nuestro estudio podría, por tanto, haber infraestimado por lo tanto algunos pacientes con infección y, principalmente, los pacientes colonizados por cepas de CD cuya diarrea es más probablemente debida a otras causas, si bien parece ser el método de referencia que mejor define los casos verdaderos positivos (234).

Tuberculosis.

En la cohorte hubo dos episodios de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (1,7% de los pacientes). Esta cifra es algo superior al 1,1% de los 361 pacientes trasplantados de páncreas-riñón en la serie de García-Goez et al. (121) y del 0,84% (1 de 122 receptores de trasplante renopancreático) de la cohorte de RESITRA (119). No hubo ningún caso de infección por otras micobacterias no tuberculosas.

En cuanto a la forma de presentación, uno de los dos lo hizo como tuberculosis diseminada en el momento del diagnóstico. Aunque la afectación pulmonar es la más frecuente, también se describen en el TOS otras como la fiebre de origen desconocido o incluso la sepsis, y debido a la inmunosupresión, las TB diseminadas se describen hasta en el 39% de los casos en algunas series (125, 126, 238).

Aunque la tuberculosis puede ser transmitida por el donante o adquirida posteriormente tras el trasplante, en la mayoría de las ocasiones se desarrolla como consecuencia de la reactivación en el receptor de una infección latente, controlada por la inmunidad adaptativa antes del inicio de la terapia inmunosupresora (118). Uno de los factores que modifican la incidencia de la infección tuberculosa en el postrasplante es el tipo y la intensidad del cribado de infección latente previa al mismo. La realización del mismo es mayoritariamente aceptada y recomendada, si bien, implementada de manera irregular (117-119, 239). Aunque de manera todavía poco robusta, dos metanálisis recientes con información sobre estudios tanto randomizados como observacionales apoyan la utilidad de la isoniazida como tratamiento profiláctico en los trasplantados renales (RR 0,35; IC95% 0,14 a 0,89) (117, 240), con una tolerancia, por lo general, buena.

En los dos casos que desarrollaron tuberculosis no se disponía de Mantoux previo, lo cual deja claro que existe un amplio margen de mejora en el cribado previo y tratamiento de la infección tuberculosa latente en esta población.

Infección fúngica.

De manera notable, en nuestra serie ocurrió al menos un episodio de infección fúngica (la gran mayoría por *Candida* spp.) en el 28% de los pacientes, a pesar del uso de profilaxis universal con dosis bajas de fluconazol durante las primeras semanas tras el trasplante. La infección de la herida quirúrgica fue el tipo más frecuente de infección fúngica en la cohorte, si bien en todos los casos su aislamiento se realizó en el seno de una infección polimicrobiana incluyendo flora bacteriana.

La incidencia de infección fúngica en nuestra serie es francamente superior a la mayor parte de las series publicadas, lo que nos obliga a reflexionar seriamente sobre este dato. Las distintas definiciones empleadas, la agresividad en la obtención de las muestras para llegar a su diagnóstico, y la distinta incidencia de complicaciones que pueden facilitar la presencia de estas infecciones (como la alta tasa de trombosis, de rechazo o de reintervención quirúrgica), o una suma de todos estos factores, pueden explicar este dato.

Así, en el estudio de Bartoletti et al. (241) la prevalencia de peritonitis por *Candida* fue del 2%, mientras que sobre una incidencia del 6% general la infección intraabdominal representaba cerca del 25% en el trasplante pancreático en el estudio de Pappas et al. (96). Sin embargo, en el estudio de Benedetti et al. Benedetti, 1996 #455} con 445 trasplante de páncreas que describía los casos de infección intraabdominal fúngica, la incidencia fue del 9,2%, pero alcanzaba el 11% en el caso del trasplante simultáneo de páncreas-riñón, y el 20% en el caso de la derivación entérica. En el estudio de Lumbreras et al. (43), en una serie de receptores de páncreas todos ellos con derivación vesical, el 26% de las complicaciones infecciosas fueron fúngicas. El 87% estaban producidas por *Candida* spp. que, en su mayor parte, se trataban de infección profunda de la herida quirúrgica o de órgano/espacio.

En algunas de estas series (149, 241) y a diferencia de la nuestra y de otros autores (42, 46), las definiciones empleadas son las de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG), ampliamente difundidas para el estudio en exclusivo de la infección fúngica, excluyendo aquellas categorizadas como de infección posible, y pudiendo infraestimar como los propios autores plantean el número verdadero de casos (96).

La candidiasis intraabdominal (que comprende la peritonitis por *Candida* y el absceso intraabdominal) ha sido recientemente revisada por un grupo europeo de expertos (242, 243), señalando la ausencia de un criterio diagnóstico estandarizado. La

clínica no es específica y la obtención de una documentación microbiológica precoz supone en muchas ocasiones un reto para el clínico y un riesgo potencial para el paciente (244, 245). El diagnóstico de una candidiasis profunda localizada no está exento de dificultades (143, 243, 246), no siendo sencillo en la práctica clínica habitual la diferenciación entre colonización e infección (146). Los hemocultivos son poco rentables para el diagnóstico de candidiasis invasiva con sensibilidades en torno al 50-75% (135), si bien en el caso del absceso intraabdominal aislado puede ser tan bajo como el 14%-30% (242, 247, 248). Si no existe candidemia, el diagnóstico requiere de cultivos y técnicas de tinción de muestras estériles obtenidas por punción directa o cirugía, siendo las extraídas a través de los drenajes inservibles a partir de las 24 horas de la inserción del catéter (243, 249).

Aunque el papel patogénico real de la *Candida* en este escenario sea en la actualidad controvertido, es una regla habitual entre los clínicos encargados del cuidado de pacientes inmunodeprimidos (y desde luego en receptores de trasplante), administrar tratamiento antifúngico ante el aislamiento de hongos en muestras clínicas, aunque éste se encuentre acompañado de aislamientos bacterianos (241). De hecho, la baja mortalidad de la infección fúngica encontrada en nuestra serie, en comparación con la encontrada en otras series como TRANSNET, donde la candidiasis invasiva presenta una mortalidad cercana al 13% en el caso del trasplante pancreático (149), hace cuestionarse el papel patogénico real del aislamiento de *Candida* en alguna de las muestras obtenidas (241, 250). Dicho esto, habría que señalar a nuestro favor que, por un lado, nuestra precoz administración de antifúngicos puede haber protegido de alguna manera a algunos pacientes de desarrollar formas más graves de infección fúngica. Por otro lado, es importante señalar que la infección fúngica estaba asociada a disfunción del injerto a largo plazo, pudiendo apoyar, con las limitaciones propias del tipo de estudio, la relevancia clínica de dichos aislamientos y la necesidad de tratar la simple sospecha de esta infección. Estudios futuros empleando técnicas más sensibles y específicas como la detección de anticuerpos frente a antígeno manano/antimanano, el β -D-glucano (BDG) y especialmente el empleo de métodos de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), expresamente diseñados en el receptor de trasplante de órgano sólido, podrán ayudar a aclarar la verdadera incidencia de la candidiasis invasiva profunda localizada, así como la relevancia del tratamiento antifúngico (135, 137, 243).

Aunque durante el período de estudio no se realizaban en nuestro laboratorio estudios sistemáticos de sensibilidad de los aislamientos fúngicos a los fármacos antifúngicos, es notable que la cuarta parte de los episodios de candidiasis estuvieron causados por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida a azoles como son *C. glabrata* y *C. krusei*. Es bien conocido que las infecciones por especies de *Candida*-no *albicans* son cada vez más comunes (96-98, 147, 148). En Estados Unidos, en el año 2010 se describía como dichas especies eran ya entonces la segunda causa de candidiasis invasiva (25% de los aislados de *Candida* spp.) (96) incluyendo candidiasis localizada intraabdominal entre receptores de TOS. En un estudio multicéntrico incluyendo 17 centros y más de 300 episodios de candidiasis invasora en USA (139), el porcentaje con *C. glabrata* o *C. krusei* se elevó hasta el 71% de los pacientes que recibieron profilaxis antifúngica previa (frente al 59% sobre los que no la hicieron), y atendiendo únicamente a los trasplantados de páncreas-riñón, el 76% de las infecciones fúngicas invasoras fueron por *Candida* spp., de las que el 38% lo fueron por *C. glabrata*.

La profilaxis antifúngica en pacientes trasplantados de páncreas-riñón tiene importantes lagunas de conocimiento (135, 137, 150, 251). La elección del antifúngico más apropiado en función de la ecología local, la dosis o el tiempo de duración y, lo más importante, si ésta debe ser universal o restringida a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de padecerla, están pobremente definidos (143). No sabemos si el empleo de dosis más elevadas de fluconazol o, como sugieren nuestros propios datos, la administración de otros antifúngicos como pudieran ser las equinocandinas, pudieran prevenir mejor la aparición de estas infecciones en los pacientes sometidos a un trasplante de páncreas. Del mismo modo, la elección de los pacientes a los que administrar dicha profilaxis, así como la duración de la misma, debería estar probablemente determinada en función de las complicaciones que sufriera el paciente en el postoperatorio y de su situación general antes del trasplante. En esa línea nuestro estudio identifica una serie de factores de riesgo que deberían ser tenidos en consideración a la hora de diseñar estrategias personalizadas de profilaxis antifúngica, en línea con las recomendaciones actuales en los receptores de un trasplante hepático.

CMV

La enfermedad por CMV apareció en el 17% de los pacientes a pesar de las diferentes estrategias de profilaxis empleadas a lo largo del estudio. Esta incidencia

relativamente elevada en comparación con la encontrada en otras series y, desde luego con la habitual en el trasplante renal aislado y en el trasplante hepático, está probablemente en relación con el empleo de globulina antitimocítica como terapia de inducción y los períodos del estudio en los que las medidas de prevención se basaron en la terapia anticipada (163).

Nuestro estudio confirma los factores de riesgo previamente descritos para el desarrollo de enfermedad por CMV. La incidencia fue, por tanto, elevada (27%) en las situaciones en las que un receptor seronegativo recibía un órgano de un donante seropositivo (D+/R-) a pesar de que todos ellos recibieron profilaxis. Dicho esto, el mayor número de episodios de enfermedad por CMV ocurrieron en receptores seropositivos. En ellos, aunque la comparación se hace bajo la premisa de que son épocas distintas, la incidencia fue mayor en aquellos pacientes en los que la profilaxis consistió en terapia anticipada que en aquellos en los que se utilizó profilaxis universal (22,2 vs 9,4%). Estas incidencias son algo superiores a otras series de trasplante de páncreas (252).

Con respecto a la serie de la Clínica Mayo de Parsaik et al. (253), con un diseño retrospectivo dirigido a describir específicamente la incidencia de infección y enfermedad por CMV en una cohorte con un media de 6 años de seguimiento y con un esquema inmunosupresor similar al de nuestra cohorte, la incidencia en nuestra cohorte de enfermedad (15,5%) al año es similar a la de infección al año de la suya (15%). De estos episodios de infección, entre el 70-75% fueron episodios de enfermedad, es decir aproximadamente un 11% de incidencia. Esta diferencia, con una menor incidencia de enfermedad en su serie, puede explicarse ante un mayor porcentaje de pacientes con mucho menor riesgo como son los D-/R- (23% en su cohorte frente a 6% en la nuestra).

La mayoría de los escasos estudios de profilaxis en receptores de trasplante de páncreas son retrospectivos, unicéntricos o dentro de estudios más amplios que incluyen principalmente trasplantes renales con un pequeño número de pancreáticos. Dicho esto, y aunque la evidencia y la fuerza de la recomendación son bajas, el uso de profilaxis universal es la estrategia de prevención recomendada para la prevención de la enfermedad por CMV en el receptor de un trasplante pancreático (164, 254, 255). La terapia anticipada podría ser una alternativa para pacientes de menor riesgo, pero los datos para apoyar esta estrategia en el caso concreto del trasplante pancreático son muy escasos.

Los resultados de nuestra cohorte, aun sin ser concluyentes, apoyan el empleo de profilaxis universal, al menos mientras en el tratamiento inmunosupresor del trasplante pancreático se siga utilizando la inducción con ATG.

Es interesante señalar que la mitad de los casos de enfermedad por CMV ocurrieron como enfermedad tardía (definida como aquella que aparece posteriormente a los 90 días tras el trasplante), generalmente durante los 3 meses tras la finalización de la profilaxis antivírica, cifra superior a la descrita habitualmente en el trasplante renal que está en torno al 20-30% (168, 256). Es cierto que la profilaxis universal parece una estrategia mejor que la terapia anticipada en la prevención de la enfermedad por CMV en este grupo de pacientes, y, probablemente podría aminorar algunos de los efectos “indirectos” (257), pero es también cierto que en algunos casos lo único que hace es retrasar la aparición de dicha complicación. Más aún, la utilización sistemática de fármacos antivíricos podría incluso retrasar o anular la capacidad del huésped para montar una adecuada respuesta inmune al impedir la más mínima exposición a antígenos de CMV.

Desde luego, lo que sí parece evidente es que la utilización de profilaxis universal incrementa el riesgo de padecer enfermedad por CMV tardía, por lo que obliga a un control más estrecho de los pacientes en momentos en los que éstos requieren menos control de la función de sus injertos y de las complicaciones más importantes relacionadas con el acto quirúrgico. Este hecho, si no es tenido en cuenta puede retrasar el diagnóstico de la enfermedad por CMV y ensombrece el pronóstico de la misma.

Las recomendaciones actuales fijan un plazo de 6 meses en lugar de tres como tiempo de profilaxis antiviral en el caso de trasplante de páncreas en las situaciones de D+/R-, y de 3 a 6 meses para aquellos R+ con terapia de inducción con terapia depleitiva de linfocitos. A pesar de aumentar el tiempo de profilaxis, hay que señalar que los tres meses posteriores a la suspensión de la misma continúan siendo períodos de riesgo en los que es necesario mantener un contacto frecuente con el paciente, e incluso explorar estrategias combinadas de terapia anticipada apoyada por la monitorización de la respuesta inmune específica para CMV mediada por linfocitos T.

En concordancia con lo que ha sido reportado por otros investigadores (253), en el escenario actual, la enfermedad por CMV no se asoció a disfunción a largo plazo del injerto.

Infecciones víricas distintas de citomegalovirus.

Tan solo se han recogido tres episodios de infección por virus *Influenza* y *Parainfluenza*. Tanto para ambos, como para otras viriasis, la baja incidencia registrada podría estar condicionada por la metodología del estudio. Éste se basó principalmente en aquellos episodios de infección que requirieron ingreso hospitalario, que eran sistemáticamente registrados y sobre los que la información, aun con la naturaleza retrospectiva del estudio con una cohorte de más de 10 años desde el primer trasplante, estaría disponible y bien documentada.

De hecho, en un estudio prospectivo realizado en nuestro propio centro, en receptores de un trasplante de órgano sólido previo a la gripe pandémica H1N1 de 2009, se constató que tan solo el 5% de los episodios de infecciones por virus respiratorios (cuatro en total durante siete meses de la estación de gripe) requirieron hospitalización (258). por lo que la cifra real de infección por estos virus en nuestra cohorte está, con toda seguridad, infraestimada. Adicionalmente, la vacunación de los pacientes trasplantados tiene un efecto protector en cuanto a la gravedad y la tasa de complicaciones (176), y por ende, la hospitalización, siendo los porcentajes de vacunación en nuestros pacientes muy elevados.

Respecto a otras viriasis, durante la época de estudio no se identificaba de manera sistemática el virus BK. En todo caso, no hubo durante el período de estudio ninguna sospecha de su existencia, lo cual no descarta su presencia en algún caso concreto.

Sólo se documentó un episodio de herpes zoster monometamérico, que fue tratado con éxito de forma ambulatoria, tal como ha sido descrito por otros grupos (199).

En nuestra serie no hemos diagnosticado ningún síndrome linfoproliferativo postrasplante. La inmensa mayoría de los pacientes de la cohorte han recibido un trasplante simultáneo de páncreas-riñón, cuya incidencia esperable a 5 años de esta complicación es menor del 1% en el caso de que el receptor sea seropositivo pretrasplante para el VEB (12). En nuestro caso, hasta el 93% de los receptores de la cohorte tenían serología para el VEB positiva pretrasplante, siendo éste el principal factor que confiere un menor riesgo de desarrollo de la enfermedad (207), por lo que la ausencia de esta complicación en una cohorte de poco más de 100 pacientes no debe llamar la atención.

No se evidenció ninguna infección en los pacientes de la cohorte por *P. jirovecii* o por bacterias oportunistas como *Listeria*, pudiendo ser probablemente interpretado como un indicador de cumplimiento en la toma de cotrimoxazol durante el seguimiento.

Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones. Influencia del tipo de drenaje exocrino del páncreas.

Uno de los aspectos más importantes y novedosos del presente trabajo es el estudio de los factores de riesgo que, específicamente, en el receptor de un trasplante pancreático se asocian a complicaciones infecciosas. En la infectología del trasplante, es cada vez más evidente la necesidad de estrategias individualizadas de prevención de la infección que sean capaces de identificar en cada tipo de trasplante aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de dichas medidas. Cualquier investigación que se dirija en esa línea es caminar en la dirección correcta.

Nuestros datos muestran que aquellos pacientes con evidencia de enfermedad arterial periférica en el pretrasplante, aquellos que reciben bolos de esteroides, requieren reintervenciones quirúrgicas o los receptores seronegativos para CMV que reciben un órgano de un donante seropositivo, conforman un subgrupo de pacientes con trasplante de páncreas-riñón con un alto riesgo de desarrollar infecciones graves tras la cirugía.

Como se expuso previamente en la introducción, la mayoría de estos factores de riesgo están bien identificados y confirmados en diversos trabajos en la literatura (27, 49, 55-57), como sucede en el caso de un mayor tiempo de isquemia fría, la necesidad de reintervenciones quirúrgicas o de tratamiento con altas dosis de esteroides, así como la relevancia de la serodiscordancia para CMV entre donante y receptor en el desarrollo posterior de enfermedad por este virus, o, en el caso de la infección del tracto urinario, el sexo femenino. También ha sido igualmente reportada la asociación de la infección de herida quirúrgica con la necesidad de transfusión de hemoderivados (49, 259), asociada en el estudio multivariante con la infección fúngica en nuestra cohorte. No es sino un marcador en muchas ocasiones de complicaciones del acto quirúrgico, de una hemostasia más dificultosa, y/o de sangrados postquirúrgicos. La presencia de colecciones hemáticas supone un excelente medio de cultivo para los microorganismos, ya sean transmitidos por el donante, por contaminación en el acto quirúrgico o en posteriores manipulaciones diagnósticas o terapéuticas en el postrasplante (57).

Nuestro estudio identifica asimismo un factor de riesgo independiente menos reportado hasta la fecha. La enfermedad arterial periférica (EAP) se asoció en nuestra

cohorte con el desarrollo de infección recurrente, infección de la herida quirúrgica e infección fúngica (siendo ésta mayoritariamente, como hemos visto, de la herida quirúrgica). El tiempo de evolución de la diabetes y de la enfermedad renal crónica favorecen un peor estado del árbol vascular del receptor y una mayor incidencia de enfermedad arterial periférica (260). En el proceso de cicatrización tras la cirugía, son muy importantes tanto una buena perfusión tisular local como un correcto aporte de oxígeno para el desarrollo del tejido de granulación, las síntesis de colágeno, la resistencia a la infección y los fenómenos de fagocitosis (261, 262). El 9% de los receptores de nuestra serie estaban diagnosticados de enfermedad arterial periférica (EAP) antes del trasplante. En la amplia experiencia del grupo de Minnesota la incidencia de EAP fue del 18% (4). Los receptores de un trasplante pancreático son cada vez de mayor edad, con más tiempo de evolución de la DM, lo cual puede acarrear una mayor prevalencia de comorbilidades y de afectación metadiabética tanto macro como microvascular. Por otra parte, aunque todavía minoritario, el número de pacientes con DM tipo 2 que reciben un trasplante de páncreas es también creciente y hay que tener en cuenta que en esta población la proporción es de 3 de cada 4 pacientes con EAP (263). La prevalencia de enfermedad arterial periférica puede verse aumentada si continúan estas tendencias como es esperable, implicando según nuestros resultados un mayor riesgo de infección.

Otro de los aspectos interesantes de nuestra serie en cuanto al análisis de factores de riesgo es la oportunidad de responder a la controversia, todavía no resuelta totalmente, sobre la influencia del tipo de drenaje del páncreas exocrino en el desarrollo de infecciones tras un trasplante de páncreas (50, 74, 264), así como del papel de la diálisis peritoneal pretrasplante como un factor de riesgo favorecedor de la infección intraabdominal (50, 71, 81).

Nuestro estudio confirma que la derivación vesical se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con el drenaje entérico, a expensas de una mayor incidencia de infecciones urinarias. Por el contrario, la realización de derivación entérica no conllevó una mayor incidencia de infección del lecho quirúrgico, tal como se había descrito en otros estudios (33, 67, 72).

El empleo de diálisis peritoneal pretrasplante, común entre los candidatos a un doble trasplante reno-pancreático, tampoco supuso un mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica con respecto a aquellos que recibieron hemodiálisis.

Impacto de la infección en la función a largo plazo del injerto.

Nuestros datos muestran que la infección fúngica (OR 4,41, IC95% 1,79 a 10,86), el rechazo agudo (OR 3,2, IC95% 1,2 a 8,2) y la trombosis del injerto (OR 24,7, IC95% 8,0 a 76,4) se asociaron significativamente con la disfunción grave del injerto pancreático. Por el contrario, nuestra serie no confirma que otras variables previamente descritas, como la infección bacteriana recurrente, la enfermedad por CMV, un IMC elevado, la edad o el tipo de inmunosupresión se asocien con esta complicación.

Nuestros resultados están en concordancia con los hallazgos previos de Benedetti et. al., que encontraron una menor supervivencia del injerto entre aquellos receptores que sufrieron infección fúngica (76). No así con respecto a la mortalidad, donde describían una supervivencia del 70% frente al 90% en aquellos libres de infección fúngica. La mortalidad sin embargo en nuestra serie ha sido, como se ha descrito previamente, baja e independiente de la existencia o no de infección fúngica.

La relación entre la disfunción grave del injerto y el rechazo y las complicaciones técnicas como la trombosis del injerto, confirman lo descrito en otras series (29, 31). La trombosis del injerto se asocia a la pérdida del injerto en prácticamente todos los casos.

8.1.Limitaciones del estudio

Nuestro estudio, junto a las fortalezas ya mencionadas, tiene limitaciones significativas que es importante poner de manifiesto. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, y como tal adolece de las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Adicionalmente, recoge una cohorte de pacientes durante un período prolongado de tiempo en el que los factores que pueden influenciar la aparición de las distintas infecciones pueden haber cambiado, incluyendo un posible efecto de curva de aprendizaje en el equipo de trasplante, así como cambios en la técnica quirúrgica, siguiendo el estado del arte en cada momento. Sin embargo, debemos señalar que tanto el equipo quirúrgico como el de infectólogos y microbiólogos ha permanecido prácticamente invariable durante el período de estudio y la inmunosupresión y la profilaxis antimicrobiana (a excepción de la profilaxis antiviral frente al CMV) no se ha visto modificada durante el mismo.

Por otro lado, se trata de un estudio realizado en un único centro, por lo que los resultados están, sin duda, influenciados por las variables epidemiológicas locales, limitando su validez externa a otros grupos de trasplante. Asimismo, la cohorte del estudio se compone casi exclusivamente de pacientes con trasplante simultáneo de páncreas-riñón, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a otros tipos de trasplante pancreático.

Por otro lado, el diseño del estudio no permite establecer una relación de causalidad para algunos de los factores de riesgo detectados para el desarrollo de infección o de la función a largo plazo del injerto. De este modo, tales variables deben ser empleadas exclusivamente para identificar aquellos receptores de trasplante de páncreas-riñón simultáneo que tienen un mayor riesgo de padecer complicaciones infecciosas y, eventualmente, pueden beneficiarse de medidas adicionales de protección.

En los estudios observacionales, como el presente, la asignación de las exposiciones no está bajo control del investigador, por lo que podría haber diferencias entre los grupos en cuanto a factores confusores. Aunque se han recogido acorde a la literatura un número importante y relevante de variables y se han empleado por ello métodos de análisis multivariantes, el diseño no permite excluir la existencia de desequilibrios entre variables relevantes no medidas, no disponibles o no conocidas (265, 266). Sólo podemos especular sobre las explicaciones que pueden justificar los hallazgos encontrados, y generar con ello hipótesis que puedan ser corroboradas en futuros estudios, necesarios para el avance del conocimiento científico en este campo concreto del trasplante.

En cuanto a la medicación pautada, no se pudo comprobar el grado de cumplimiento al alta del tratamiento pautado, aunque sí durante la hospitalización donde sucede el grueso de infecciones documentadas y donde, por definición del estudio, se trataron inicialmente todas ellas. No se ha podido conocer tampoco con exactitud si los pacientes podrían haber tomado otros medicamentos no conocidos o no registrados por sus médicos, que pueden ser de uso común sin receta o prescripción médica previa, tales como los protectores gástricos o fármacos con efecto laxante que actuaran como confusores. Sin embargo, los pacientes trasplantados suelen tener un manejo estandarizado así como una relación estrecha con su equipo médico de modo que suelen consultar dichos tratamientos y adelantar la cita en caso necesario.

Otra de las limitaciones a considerar, que ya ha sido mencionada en el apartado previo, son las definiciones epidemiológicas empleadas (212). Aunque son, sin embargo, unas definiciones bien estandarizadas, al no haber sido utilizadas en otras muchas series compromete la comparación y, probablemente, hayan sobrevalorado en la comparación el número de episodios de infecciones.

Se han empleado definiciones de vigilancia epidemiológica ampliamente aceptadas con algunas adaptaciones acorde al tipo de trasplante. Así, pudiera existir un sobrediagnóstico en cuanto a las infecciones de la herida quirúrgica y como se ha discutido previamente, de la infección fúngica por *Candida* spp. Hasta el 16% de los pacientes trasplantados de páncreas pueden desarrollar colecciones peripancreáticas acompañadas de clínica significativa (267), de las cuales sólo se demostrará infección en el 75% de ellas. La propia pancreatitis o los fármacos inmunosupresores como la ATG empleada en el tratamiento de inducción pueden ser la causa en más de un tercio de los procesos febriles tras un trasplante de páncreas (268). Algunos aislamientos podrían tratarse de colonizaciones, que al ser tratadas por su equipo médico o ante la interpretación en la historia clínica como un proceso infeccioso quedarían por definición registrados como evento. Sin embargo, estas dificultades diagnósticas son parte de la práctica habitual en la atención de los receptores de trasplante de páncreas, por lo que no creemos que la práctica de otros investigadores clínicos haya sido muy diferente a la nuestra.

Existen en la literatura muy diferentes incidencias acumuladas en cuanto a las complicaciones infecciosas en el trasplante de páncreas, en gran medida creemos motivadas por los tiempos de seguimiento, así como por las diferencias en las definiciones de evento (o la ausencia de las mismas) en los distintos estudios. Las definiciones aquí empleadas permiten la comparación con otras series de similar metodología, y al emplearse en todos los pacientes de la cohorte por igual, éstas se distribuirían probablemente entre los distintos grupos a comparar de manera homogénea, siendo un sesgo de clasificación no diferencial en caso de haberlo, y tendente por lo tanto a modificar las estimaciones de los riesgos relativos hacia la hipótesis nula (269).

Los avances más recientes en el conocimiento en aspectos como la etiología y el diagnóstico del rechazo agudo y crónico pancreático no pudieron ser aplicados en los pacientes de la cohorte. En la actualidad se sabe que los parámetros ampliamente

empleados en el diagnóstico del rechazo pancreático, como son la hiperglucemia, la amilasa y lipasa sérica, el péptido C, la hemoglobina glicada o, en el caso de la derivación vesical, la amilasuria, son insuficientes por inespecíficos y tardíos. De manera contraria a lo asumido históricamente, la concordancia anatomopatológica de las biopsias por rechazo entre el riñón y el páncreas no siempre es exacta (5). Muchos de los episodios de pancreatitis antes achacados a otras etiologías se saben ahora secundarios a rechazo. Del mismo modo que en el trasplante renal, otros tipos de rechazo no exclusivamente celular, como el mixto o el mediado por anticuerpos, están ya bien documentados en el trasplante de páncreas. Su manejo difiere sustancialmente (26).

En nuestro estudio no se han podido tener en cuenta estos avances a la hora de interpretar estos eventos. Del mismo modo su relevancia en cuanto a factores de riesgo puede cambiar en cuanto las definiciones tendrán que ser diferenciadas claramente en futuros estudios que analicen su repercusión. Tampoco se ha podido analizar la relevancia como factor confusor de la presencia de anticuerpos específicos del donante o su formación *de novo*, que pudieran contribuir a dicha pancreatitis y a la pérdida del injerto (26).

9. CONCLUSIONES

9.CONCLUSIONES

1. La infección fue una causa muy frecuente de morbilidad y la primera causa de mortalidad precoz en el receptor de un trasplante de páncreas. Las densidades de incidencia fueron muy diferentes en función del tipo de infección y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Las infecciones bacteriana y fúngica fueron más frecuentes durante el primer mes tras la cirugía, mientras que la enfermedad por CMV fue más frecuente entre el primer y el tercer mes. Sin embargo, existió un segundo aumento del número de infecciones del tracto urinario en el periodo que comprende desde el tercer al sexto mes postrasplante.

2. Los receptores de un trasplante de páncreas-riñón con mayor riesgo de desarrollar una infección grave fueron los que presentaron enfermedad arterial periférica en el pretrasplante, serodiscordancia para CMV (donante positivo, receptor negativo), un tiempo más prolongado de isquemia fría del injerto, o aquellos que requirieron la administración de dosis altas de esteroides por rechazo agudo del injerto, o una reintervención quirúrgica.

3. El drenaje vesical conllevó un mayor riesgo de infección grave con respecto a la derivación entérica, a expensas de una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario.

4. Entre las distintas complicaciones infecciosas, la infección fúngica invasiva se asoció con disfunción grave del injerto pancreático.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967 Jun;61(6):827-37.
2. Cohen DJ, Sung RS. Simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Minerva Urol Nefrol*. 2007 Sep;59(3):379-93.
3. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant*. 2016 Jun 24;6(2):255-71.
4. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001 Apr;233(4):463-501.
5. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Feb;20(1):94-102.
6. Stites E, Kennealey P, Wiseman AC. Current status of pancreas transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Sep 20.
7. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, Endresen K, Midtvedt K, Holdaas H, et al. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):844-52.
8. Sung RS, Zhang M, Schaubel DE, Shu X, Magee JC. A Reassessment of the Survival Advantage of Simultaneous Kidney-Pancreas Versus Kidney-Alone Transplantation. *Transplantation*. 2015 Sep;99(9):1900-6.
9. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Feb;15(1):93-101.
10. Alarcó Hernández A; Fernández Cruz L (coordinadores). *Trasplante de páncreas en España: 25 años*. Fundación Canaria Salud y Sanidad Tenerife. Área de Sanidad y Relaciones con la Universidad. Cabildo de Tenerife: 2010.
11. Memoria de actividad. *Trasplante de Páncreas*. Organización Nacional de Trasplante (ONT), 2015. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.
12. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Prentice MA, Israni AK, et al. Pancreas. *Am J Transplant*. 2016 Jan;16 Suppl 2:47-68.
13. Jiménez C, Moreno E, De Andrés A, Morales JM, León M, Lumbreras C, Riaño D, Colina F. Indicaciones y manejo perioperatorio del trasplante de páncreas. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N (editores). Editorial Cuadecón, SL. Madrid, 1997; 30: 427- 440.
14. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):255-68.
15. Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Oct;177(4):417-9.

16. West M, Gruessner AC, Metrakos P, Sutherland DE, Gruessner RW. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery*. 1998 Nov;124(5):883-93.
17. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1808-17.
18. Kandula P, Fridell J, Taber TE, Sharfuddin A, Yaqub MS, Phillips CL, et al. Impact of tacrolimus-sirolimus maintenance immunosuppression on proteinuria and kidney function in pancreas transplant alone recipients. *Transplantation*. 2012 Nov 15;94(9):940-6.
19. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15 Suppl 2:1-20.
20. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Farney AC. 5-year results of a prospective, randomized, single-center study of alemtuzumab compared with rabbit antithymocyte globulin induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Jul-Aug;46(6):1928-31.
21. Cantarovitch D, Karam G, Hourmant M, Dantal J, Blanche G, Giral M, et al. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Jun;5(6):1332-8.
22. Montero N, Webster AC, Royuela A, Zamora J, Crespo Barrio M, Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD007669.
23. Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Dohi T, El-Hinnawi A, Paloyo S, et al. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014 Jul;28(7):797-801.
24. Mujtaba MA, Sharfuddin AA, Taber T, Chen J, Phillips CL, Goble M, et al. Conversion from tacrolimus to belatacept to prevent the progression of chronic kidney disease in pancreas transplantation: case report of two patients. *Am J Transplant*. 2014 Nov;14(11):2657-61.
25. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
26. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant*. 2013 Nov;13(11):2945-55.
27. Humar A, Humar A. Risks and epidemiology of infections after pancreas or kidney-pancreas transplantation. En: *Transplant Infections*. 3rd ed. Editores: Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR. Philadelphia: 2010.
28. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg*. 2000 Feb;231(2):269-75.
29. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Feb;15(1):112-8.
30. Humar A, Studervant ML. *Atlas of organ transplantation*. 2nd ed. Springer-Verlag. London, 2015. .
31. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. *Transplantation*. 2004 Oct 27;78(8):1188-92.

32. Astudillo E, López-Boado MA, González X, Pérez-Daga JA, Rull R, Ferrer J, Alarcó A, Fernández -Cruz, L. Trasplante de páncreas. Opciones técnicas. En: Trasplante de páncreas en España: 25 años. Alarcó Hernández A; Fernández Cruz L (coordinadores). Fundación Canaria Salud y Sanidad Tenerife. Área de Sanidad y Relaciones con la Universidad. Cabildo de Tenerife: 2010.
33. Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares FC, Ruiz-Rabelo J, Navarro MD, Lopez-Andreu M, Regueiro JC, et al. Consolidation of enteric drainage for exocrine secretions in simultaneous pancreas-kidney transplant. *Transplant Proc.* 2010 Jun;42(5):1815-8.
34. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Elmer D, Gaber AO. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):617-8.
35. Manrique Municio A. Factores pronósticos de la trombosis venosa del injerto en el trasplante de páncreas. Tesis doctoral. Director de Tesis: Moreno González, E; Jiménez Romero, C. Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid. 2010.
36. Kaplan AJ, Valente JF, First MR, Demmy AM, Munda R. Early operative intervention for urologic complications of kidney-pancreas transplantation. *World J Surg.* 1998 Aug;22(8):890-4.
37. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation.* 2011 Jan 27;91(2):225-30.
38. Gavalda J, Aguado JM, Manuel O, Grossi P, Hirsch HH. A special issue on infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:1-3.
39. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016 Apr 2;7(3):329-40.
40. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant.* 2004 Mar;4(3):384-9.
41. Linhares MM, Gonzalez AM, Trivino T, Barbosa MM, Schraibman V, Melaragno C, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):980-1.
42. Rostambeigi N, Kudva YC, John S, Mailankody S, Pedersen RA, Dean PG, et al. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. *Transplantation.* 2010 May 15;89(9):1126-33.
43. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):514-20.
44. Fontana I, Bertocchi M, Diviacco P, De Negri A, Magoni Rossi A, Santori G, et al. Infections after simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2009 May;41(4):1333-5.
45. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3560-3.
46. Bassetti M, Salvalaggio PR, Topal J, Lorber MI, Friedman AL, Andriole VT, et al. Incidence, timing and site of infections among pancreas transplant recipients. *J Hosp Infect.* 2004 Mar;56(3):184-90.

47. Smets YF, van der Pijl JW, van Dissel JT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Apr;12(4):764-71.
48. Perdiz LB, Furtado GH, Linhares MM, Gonzalez AM, Pestana JO, Medeiros EA. Incidence and risk factors for surgical site infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Hosp Infect*. 2009 Aug;72(4):326-31.
49. Moreno A, Cervera C, Cofán F, Gil-Vernet S. Trasplante renal y trasplante de páncreas. En: Infecciones en pacientes trasplantados. 3a ed. Editores: Aguado JM, Fortún J, Gavalda J, Pahissa A, de la Torre J. Elsevier España. Barcelona: 2010.
50. Padillo-Ruiz J, Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares C, Ruiz-Rabelo J, Navarro MD, Regueiro JC. Impact of peritoneal dialysis versus hemodialysis on incidence of intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplant. *World J Surg*. 2010 Jul;34(7):1684-8.
51. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Nov;10(11):663-72.
52. Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):720-7.
53. Miro JM, Blanes M, Norman F, Martin-Davila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:76-85.
54. Le M, Ravin K, Hasan A, Clauss H, Muchant DG, Pasko JK, et al. Single donor-derived strongyloidiasis in three solid organ transplant recipients: case series and review of the literature. *Am J Transplant*. 2014 May;14(5):1199-206.
55. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DE. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery*. 2000 May;127(5):545-51.
56. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC, et al. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg*. 2001 Aug;182(2):155-61.
57. Aguado JM (editor); Fortún J, Gavalda J, Lumbreras C, Pahissa A (co-editores). Infecciones en pacientes trasplantados. 2a ed. Elsevier España. Barcelona: 2004.
58. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:327-36.
59. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Arminanzas C, Carratala J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Dec;33(10):679 e1- e21.
60. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012 Dec;14(6):595-603.
61. Chacon-Mora N, Pachon Diaz J, Cordero Matia E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Apr 21.
62. Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST, Sklar GN. Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urol*. 1998 Apr;81(4):543-7.
63. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous

- pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg.* 1993 Oct;218(4):561-8; discussion 8-70.
64. Cervera C, van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratala J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:49-73.
 65. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg.* 1997 Aug;185(2):128-44.
 66. Steurer W, Bonatti H, Obrist P, Spechtenhauser B, Ladurner R, Mark W, et al. Incidence of intraabdominal infection in a consecutive series of 40 enteric-drained pancreas transplants with FK506 and MMF immunosuppression. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S195-8.
 67. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Simultaneous pancreas/kidney transplantation--a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation.* 1997 Jan 27;63(2):238-43.
 68. Hesse UJ, Sutherland DE, Simmons RL, Najarian JS. Intra-abdominal infections in pancreas transplant recipients. *Ann Surg.* 1986 Feb;203(2):153-62.
 69. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, Gillingham KJ, Gruessner A, Gruessner RW, et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg.* 1994 Dec;129(12):1310-6; discussion 6-7.
 70. Sollinger HW, Ploeg RJ, Eckhoff DE, Stegall MD, Isaacs R, Pirsch JD, et al. Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery.* 1993 Oct;114(4):736-43; discussion 43-4.
 71. Douzajian V, Gugliuzza KK. Wound complications after simultaneous pancreas-kidney transplants: midline versus transverse incision. *Transplant Proc.* 1995 Dec;27(6):3130-2.
 72. Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1998 Dec 27;66(12):1746-50.
 73. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):284-96.
 74. Jimenez-Romero C, Manrique A, Meneu JC, Cambra F, Andres A, Morales JM, et al. Comparative study of bladder versus enteric drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2466-8.
 75. Berger N, Wirmsberger R, Kafka R, Margreiter C, Ebenbichler C, Stelzmueller I, et al. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants. *Transpl Int.* 2006 Jul;19(7):549-57.
 76. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg.* 1996 Oct;183(4):307-16.
 77. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Semin Dial.* 2003 Nov-Dec;16(6):428-37.
 78. Martins LS, Malheiro J, Pedrosa S, Almeida M, Dias L, Henriques AC, et al. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome. *Transpl Int.* 2015 Aug;28(8):972-9.

79. Nakache R, Weinbroum A, Breitman I, Merhav H, Omi-Wasserlauf R, Klausner J. Surgical risk of pancreas transplantation: the influence of pretransplant management with peritoneal dialysis. *Transplant Proc.* 2001 Sep;33(6):2947.
80. Malaise J, Squifflet JP, Van Ophem D. Influence of the type of renal replacement therapy on peritonitis rate after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2002 Nov;34(7):2823.
81. Kim RD, Oreopoulos DG, Qiu K, McGilvray ID, Greig PD, Wright E, et al. Impact of mode of dialysis on intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2005 Aug 15;80(3):339-43.
82. Papalois BE, Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Sutherland DE, Gruessner RW. Long-term peritoneal dialysis before transplantation and intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):761-6.
83. Jimenez C, Manrique A, Morales JM, Andres A, Ortuno T, Abradelo M, et al. Influence of dialysis modality on complications and patient and graft survival after pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):2999-3000.
84. Buijk SE, Bruining HA. Future directions in the management of tertiary peritonitis. *Intensive Care Med.* 2002 Aug;28(8):1024-9.
85. Linares L, Cervera C, Cofan F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2222-4.
86. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG, et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1657-65.
87. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):4097-9.
88. Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplant Rev (Orlando).* 2014 Oct;28(4):176-81.
89. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, Rovira M, de la Camara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2579-86.
90. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Ashcraft E, Hart L, Doares W, et al. Analysis of bacteremia after pancreatic transplantation with enteric drainage. *Transplant Proc.* 2008 Mar;40(2):506-9.
91. Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis.* 2016 Apr;18(2):183-90.
92. Bodro M, Sabe N, Tubau F, Llado L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013 Nov 15;96(9):843-9.
93. Kawecki D, Kwiatkowski A, Michalak G, Sawicka-Grzelak A, Mlynarczyk A, Sokol-Leszczyńska B, et al. Etiologic agents of bacteremia in the early period after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3151-3.

94. van Hal SJ, Marriott DJ, Chen SC, Nguyen Q, Sorrell TC, Ellis DH, et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl Infect Dis*. 2009 Apr;11(2):122-7.
95. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jan;10(1):86-124.
96. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1101-11.
97. Silveira FP, Kusne S. Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:220-7.
98. Pappas PG. Yeast infections after solid organ transplantation. En: *Transplant Infections*. 3rd ed. Editores: Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR. Philadelphia: 2010.
99. Cozar-Llisto A, Ramos-Martinez A, Cobo J. Clostridium difficile Infection in Special High-Risk Populations. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep;5(3):253-69.
100. Pant C, Anderson MP, O'Connor JA, Marshall CM, Deshpande A, Sferra TJ. Association of Clostridium difficile infection with outcomes of hospitalized solid organ transplant recipients: results from the 2009 Nationwide Inpatient Sample database. *Transpl Infect Dis*. 2012 Oct;14(5):540-7.
101. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124483.
102. Donnelly JP, Wang HE, Locke JE, Mannon RB, Safford MM, Baddley JW. Hospital-onset Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015 Nov;15(11):2970-7.
103. Origuen J, Fernandez-Ruiz M, Lumbreras C, Orellana MA, Lopez-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of Clostridium difficile infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection*. 2015 Aug;43(4):413-22.
104. West M, Pirenne J, Chavers B, Gillingham K, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Clostridium difficile colitis after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1999 Aug;13(4):318-23.
105. Shah SA, Tsapepas DS, Kubin CJ, Martin ST, Mohan S, Ratner LE, et al. Risk factors associated with Clostridium difficile infection after kidney and pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013 Oct;15(5):502-9.
106. Len O, Rodriguez-Pardo D, Gavalda J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N, et al. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int*. 2012 Dec;25(12):1275-81.
107. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):363-72.
108. Gellad ZF, Alexander BD, Liu JK, Griffith BC, Meyer AM, Johnson JL, et al. Severity of Clostridium difficile-associated diarrhea in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Dec;9(4):276-80.
109. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, Alarcon A, Bernal G, Capdevila L, et al. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients: MITOS study. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2190-3.

110. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):478-86.
111. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL, Brennan DC, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*. 2006 Jul 15;82(1):102-7.
112. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):729-37.
113. Angarone M, Ison MG. Diarrhea in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Aug;28(4):308-16.
114. Polage CR. Editorial commentary: microbiologic testing in post-solid organ transplant diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):738-40.
115. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Dec;9(4):270-5.
116. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2126-32.
117. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012 Oct;40(4):990-1013.
118. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 15;40(4):581-7.
119. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1657-65.
120. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:89-101.
121. Garcia-Gomez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofan F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2268-70.
122. Munoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation*. 2016 Sep;100(9):1840-52.
123. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1266-77.
124. Doblas A, Alcaide F, Benito N, Gurgui M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:34-9.
125. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997 May 15;63(9):1278-86.

126. Bodro M, Sabe N, Santin M, Cruzado JM, Llado L, Gonzalez-Costello J, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2686-9.
127. Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Lattes R, Montejo M, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: disease characteristics and outcomes in the current era. *Prog Transplant.* 2014 Mar;24(1):37-43.
128. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15;38(10):1428-39.
129. Piersimoni C. Nontuberculous mycobacteria infection in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Apr;31(4):397-403.
130. Daley CL. Nontuberculous mycobacterial disease in transplant recipients: early diagnosis and treatment. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009 Dec;14(6):619-24.
131. Schmekal B, Janko O, Zazgornik J, Schinko H, Bogner S, Syre G, et al. Skin tuberculosis with atypical mycobacteria 8 years after combined pancreas-kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2002 Sep-Dec;22(5-6):566-8.
132. Longworth SA, Vinnard C, Lee I, Sims KD, Barton TD, Blumberg EA. Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis.* 2014 Feb;16(1):76-83.
133. Renoult E, Fortin C, Dorais J, Hadjeres R, Paquet M, Fortin MC, et al. *Mycobacterium genavense* and chronic intermittent diarrhea in a kidney and pancreas transplant recipient. *Transplantation.* 2013 Oct 27;96(8):e64-6.
134. Stelzmueller I, Dunst KM, Wiesmayr S, Zangerie R, Hengster P, Bonatti H. *Mycobacterium chelonae* skin infection in kidney-pancreas recipient. *Emerg Infect Dis.* 2005 Feb;11(2):352-4.
135. Gavalda J, Meije Y, Fortun J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48.
136. Pappas PG, Silveira FP. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S173-9.
137. Munoz P, Aguado JM. [Invasive yeast diseases in solid organ transplant recipients]. *Rev Iberoam Micol.* 2016 Jul-Sep;33(3):152-9.
138. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transpl Int.* 2007 Dec;20(12):993-1015.
139. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Jun;12(3):220-9.
140. Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant.* 2012 Sep;12(9):2414-28.
141. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Feb;7(3):297-305.
142. Manske CL. Risks and benefits of kidney and pancreas transplantation for diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22 Suppl 2:B114-20.

143. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1284-92.
144. Nguyen MH, Clancy CJ. Intra-abdominal candidiasis (IAC) Is underrecognized, but is the most common type of invasive candidiasis (IC) and results in poor outcomes [abstract M1685]. In: Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2012: 164.
145. Fortun J, Ruiz I, Martin-Davila P, Cuenca-Estrella M. Fungal infection in solid organ recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:49-56.
146. Fungal infections. *Am J Transplant*. 2004 Nov;4 Suppl 10:110-34.
147. Gavalda J, Meije Y, Len O, Pahissa A. [Invasive fungal infection in solid organ transplant]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Dec;30(10):645-53.
148. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;74(4):323-31.
149. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2016 Sep 19.
150. Zaragoza R, Aguado JM, Ferrer R, Rodriguez AH, Maseda E, Llinares P, et al. EPICO 3.0. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Apr 8.
151. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res*. 2015 Jun;7(6):371-8.
152. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother*. 2016 Aug;50(8):673-9.
153. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S227-33.
154. Elinder CG, Andersson J, Bolinder G, Tyden G. Effectiveness of low-dose cotrimoxazole prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal and/or pancreas transplantation. *Transpl Int*. 1992 May;5(2):81-4.
155. Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, Cofan F, Ricart MJ, Perez-Villa F, et al. Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2673-5.
156. Perez-Ordone L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Perez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014 Apr;16(2):324-8.
157. Wang EH, Partovi N, Levy RD, Shapiro RJ, Yoshida EM, Greanya ED. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis*. 2012 Oct;14(5):519-25.
158. Lopez-Medrano F, Silva JT, Fernandez-Ruiz M, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case-Control Study. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):2148-57.
159. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Killer Cell Counts and Onset of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis*. 2016 Mar 1;213(5):873-4.

160. Aguado JM, Fortún J, Gavalda J, Pahissa A, de la Torre J. Infecciones en pacientes trasplantados. 3a ed. Elsevier España. Barcelona: 2010.
161. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Caston JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:57-62.
162. Fishman JA. Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13 Suppl 3:1-8; quiz
163. Lopez-Medrano F, Rueda B, Lizasoain M, Juan RS, Folgueira D, Andres A, et al. Preemptive therapy is not adequate for prevention of cytomegalovirus disease in pancreas-kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009 Oct;11(5):400-4.
164. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013 Aug 27;96(4):333-60.
165. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:93-106.
166. Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Munoz del Rio A, Becker Y, et al. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):398-406.
167. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisan S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Jul;30(3):119-43.
168. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 1;47(7):875-82.
169. Farinas MC, Torre-Cisneros J, Pahissa A. [Lights and shadows of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29 Suppl 6:1-3.
170. Pascual J, Royuela A, Fernandez AM, Herrero I, Delgado JF, Sole A, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016 Sep 7.
171. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2655-64.
172. Lumbreras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJ, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:19-26.
173. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 20;143(12):870-80.
174. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(6):785-803.
175. Ison MG. Influenza, including the novel H1N1, in organ transplant patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Aug;23(4):365-73.

176. Manuel O, Lopez-Medrano F, Keiser L, Welte T, Carratala J, Cordero E, et al. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:102-8.
177. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002 Mar;2(3):287-91.
178. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viruses in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13 Suppl 4:212-9.
179. Lopez-Medrano F, Cordero E, Gavalda J, Cruzado JM, Marcos MA, Perez-Romero P, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Oct;31(8):526 e1- e20.
180. Smud A, Nagel CB, Madsen E, Rial Mdel C, Barcan LA, Gomez AA, et al. Pandemic influenza A/H1N1 virus infection in solid organ transplant recipients: a multicenter study. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1458-62.
181. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2010 Aug;10(8):521-6.
182. Cordero E, Perez-Romero P, Moreno A, Len O, Montejo M, Vidal E, et al. Pandemic influenza A(H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: impact of viral and non-viral co-infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jan;18(1):67-73.
183. Cordero E, Folgueira MD, Marcos MA, Lopez Medrano F. Other viral infections in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Mar;30 Suppl 2:70-5.
184. Gupta G, Shapiro R, Thai N, Randhawa PS, Vats A. Low incidence of BK virus nephropathy after simultaneous kidney pancreas transplantation. *Transplantation.* 2006 Aug 15;82(3):382-8.
185. Lipshutz GS, Mahanty H, Feng S, Hirose R, Stock PG, Kang SM, et al. BKV in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients: a leading cause of renal graft loss in first 2 years post-transplant. *Am J Transplant.* 2005 Feb;5(2):366-73.
186. Trofe J, Gaber LW, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Alloway RR, et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2003 Mar;5(1):21-8.
187. Lipshutz GS, Mahanty H, Feng S, Hirose R, Stock PG, Kang SM, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):1097-8.
188. Duclos AJ, Krishnamurthi V, Lard M, Poggio E, Kleeman M, Winans C, et al. Prevalence and clinical course of BK virus nephropathy in pancreas after kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3666-72.
189. Ison MG, Parker M, Stosor V, Kaufman DB. Development of BK nephropathy in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2009 Feb 27;87(4):525-30.
190. Akpınar E, Ciancio G, Sageshima J, Chen L, Guerra G, Kupin W, et al. BK virus nephropathy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2010 Nov-Dec;24(6):801-6.

191. Schachtner T, Zaks M, Kahl A, Reinke P. Simultaneous pancreas/kidney transplant recipients present with late-onset BK polyomavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul;31(7):1174-82.
192. Mujtaba M, Fridell J, Sharfuddin A, Kandula P, Yaqub MS, Phillips CL, et al. BK virus nephropathy in simultaneous pancreas kidney transplant: a potentially preventable cause of kidney allograft loss. *Clin Transplant*. 2012 Mar-Apr;26(2):E87-93.
193. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, Harford AM, Servilla KS, Kim YH, et al. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant*. 2016 Sep 24;6(3):472-504.
194. Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD, Srinivas TR, Poggio E, Fatica R, et al. Transient versus persistent BK viremia and long-term outcomes after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;9(3):553-61.
195. Haririan A, Hamze O, Drachenberg CB, Ramos E, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus reactivation in native kidneys of pancreas alone allograft recipients. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1186-90.
196. Viswesh V, Yost SE, Kaplan B. The prevalence and implications of BK virus replication in non-renal solid organ transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul;29(3):175-80.
197. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ, Maynard C, Limaye AP, Wald A, et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011 Feb;13(1):15-23.
198. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):13-29.
199. Netchiporouk E, Tchervenkov J, Paraskevas S, Sasseville D, Billick R. Evaluation of varicella zoster virus infection morbidity and mortality in pancreas and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013 Mar;45(2):701-4.
200. Seale L, Jones CJ, Kathpalia S, Jackson GG, Mozes M, Maddux MS, et al. Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral acyclovir. *JAMA*. 1985 Dec 27;254(24):3435-8.
201. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13 Suppl 3:55-66; quiz
202. Carratala J, Montejo M, Perez-Romero P. Infections caused by herpes viruses other than cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:63-9.
203. Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V. Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med*. 2016 Apr;109(4):141-6.
204. Sutherland DE, Gruessner AC. Long-term results after pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2323-5.
205. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:109-18.
206. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011 Feb;86(2):206-9.

207. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2971-9.
208. Demartines N, Schiesser M, Clavien PA. An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation alone. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2688-97.
209. Bindi ML, Biancofiore G, Meacci L, Bellissima G, Nardi S, Pieri M, et al. Early morbidity after pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2005 Dec;18(12):1356-60.
210. Jiménez C, Moreno E, López A, Moreno C, Manzanera M, Romano DR, Hidalgo M, González FR, Ureña MA. Técnica quirúrgica del trasplante de páncreas. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N (editores). Editorial Cuadecón, SL. Madrid, 1997; 31: 441-453.
211. Jimenez-Romero C, Manrique A, Morales JM, Lopez RM, Morales E, Cambra F, et al. Conversion from bladder to enteric drainage for complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2469-71.
212. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
213. Gudiol Munté F (director). Programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales a los hospitales de Catalunya (VINCat). Manual 2015. Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2015. Available from: <http://vincat.gencat.cat/es/detalls/Article/02.-Metodologia-00008>.
214. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1094-7.
215. Montejo M. [Key definitions and concepts in cytomegalovirus: infection versus disease. Replication, viral load, universal prophylaxis. Preemptive therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29 Suppl 6:4-5.
216. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006 Dec;55(Pt 12):1619-29.
217. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jul;46(1):136-42.
218. Doménech JM; Navarro JB. Regresió Logística Binaria, Multinomial, de Poisson Y Binomial Negativa. 6a ed. Barcelona: Signo; 2011.
219. Kalil AC, Mattei J, Florescu DF, Sun J, Kalil RS. Recommendations for the assessment and reporting of multivariable logistic regression in transplantation literature. *Am J Transplant*. 2010 Jul;10(7):1686-94.
220. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug 1;158(3):280-7.
221. Domenech J NJSaSSBSovfaRL, Logistic, Cox) [computer program]. V2011.02.04. . Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011. Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
222. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Diaz-Pedroche C, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late

- infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):964-71.
223. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, Schmidt W, Payne WD, Sutherland DE, et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg*. 1992 Jan;127(1):38-47; discussion -8.
224. Milczarczyk A, Filczak K, Serwacka A, Durlik M, Rydzewski A, Franek E. Bacterial infections as complications in patients within 3 months after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Pol Arch Med Wewn*. 2008 Dec;118(12):700-4.
225. Baldi A, Mourad M, Malaise J, Squifflet JP. Low urinary tract infections in simultaneous pancreas and kidney transplantation: comparison between bladder and enteric drainage of exocrine secretions. *Transplant Proc*. 1995 Dec;27(6):3116-7.
226. Bloom RD, Olivares M, Rehman L, Raja RM, Yang S, Badosa F. Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation*. 1997 Dec 27;64(12):1689-95.
227. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S267-72.
228. Kawecki D, Kwiatkowski A, Michalak G, Sawicka-Grzelak A, Mlynarczyk A, Sokol-Leszczynska B, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3148-50.
229. Almirante B, Limon E, Freixas N, Gudiol F. Laboratory-based surveillance of hospital-acquired catheter-related bloodstream infections in Catalonia. Results of the VINCat Program (2007-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30 Suppl 3:13-9.
230. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015 Apr;15(4):1021-7.
231. Ramos A, Asensio A, Munez E, Torre-Cisneros J, Montejo M, Aguado JM, et al. Incisional surgical site infection in kidney transplantation. *Urology*. 2008 Jul;72(1):119-23.
232. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, Sanchez-Turrion V, Blanes M, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl*. 2008 Jun;14(6):799-805.
233. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
234. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11):936-45.
235. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec;8(12):777-84.

236. Eastwood K, Else P, Charlett A, Wilcox M. Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3211-7.
237. Dubberke ER, Han Z, Bobo L, Hink T, Lawrence B, Copper S, et al. Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections. *J Clin Microbiol*. 2011 Aug;49(8):2887-93.
238. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010 Apr;12(2):106-12.
239. Doblas A, Torre-Cisneros J. The current state of tuberculosis in solid organ transplantation: three principles for optimal management. *Am J Transplant*. 2011 Sep;11(9):1769-70.
240. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD008597.
241. Bartoletti M, Cervera C, Hoyo I, Linares L, Sanclemente G, Bosch J, et al. Incidence and outcome of early *Candida* peritonitis after liver and pancreas transplantation. *Mycoses*. 2013 Mar;56(2):162-7.
242. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1601-10.
243. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2092-106.
244. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
245. Rebolledo M, Sarria JC. Intra-abdominal fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Oct;26(5):441-6.
246. Zaragoza R, Peman J, Salavert M. [Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of *Candida* spp. from intraabdominal clinical samples?]. *Rev Iberoam Micol*. 2008 Dec 31;25(4):203-7.
247. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993 Aug-Sep;17(2):103-9.
248. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection*. 2014 Apr;42(2):263-79.
249. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989 Dec 16;2(8677):1437-40.
250. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):752-7.
251. Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, Biancofiore G, Carafiello G, De Gasperi A, et al. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive

- fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011 Jul-Aug;43(6):2463-71.
252. Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant.* 2015 Dec;29(12):1221-9.
253. Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, Rostambeigi N, Dierkhising RA, Dean P, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation.* 2011 Nov 15;92(9):1044-50.
254. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010 Apr 15;89(7):779-95.
255. de la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Dec;29(10):735-58.
256. Razonable RR, Blumberg EA. It's not too late: a proposal to standardize the terminology of "late-onset" cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015 Dec;17(6):779-84.
257. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:4-9.
258. Lopez-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Diaz-Pedroche C, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 2007 Oct 15;84(7):851-6.
259. Sorensen LT, Hemmingsen U, Kallehave F, Wille-Jorgensen P, Kjaergaard J, Moller LN, et al. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):654-8.
260. Gottrup F. Trends in surgical wound healing. *Scand J Surg.* 2008;97(3):220-5; discussion 5-6.
261. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):312-5.
262. Kuhne HH, Ullmann U, Kuhne FW. New aspects on the pathophysiology of wound infection and wound healing--the problem of lowered oxygen pressure in the tissue. *Infection.* 1985 Mar-Apr;13(2):52-6.
263. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier H, Sucher R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation.* 2013 Apr 27;95(8):1030-6.
264. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. Does surgical technique influence outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation? *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):1076-7.
265. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet.* 2002 Jan 12;359(9301):145-9.
266. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):550-9.
267. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, Anam S, Aqueel M, Olsburgh J, et al. Clinically significant peripancreatic fluid collections after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2013 May 27;95(10):1263-9.

268. Shin S, Kim YH, Kim SH, Lee SO, Kwon HW, Cho JY, et al. Incidence and differential characteristics of culture-negative fever following pancreas transplantation with anti-thymocyte globulin induction. *Transpl Infect Dis*. 2016 Jul 7.
269. Lazcano-Ponce E, Fernandez E, Salazar-Martinez E, Hernandez-Avila M. [Cohort studies. Methodology, biases, and application]. *Salud Publica Mex*. 2000 May-Jun;42(3):230-41.

11. ANEXOS

11. ANEXOS

11.1. Publicación indexada internacional

Se adjunta artículo publicado en la revista *Clinical Microbiology and Infection*.

Herrero-Martínez JM, Lumbreras C, Manrique A, San Juan R, García-Reyne A, López-Medrano F, Lizasoain M, De Dios B, Andrés A, Jiménez C, Gutiérrez E, Moreno E, Aguado JM. Epidemiology, risk factors and impact on long-term graft function of infection in pancreas-kidney transplantation. **Clinical Microbiology and Infection**, 2013; 19(12):1132-9. **Factor de impacto: 5,197.**

Epidemiology, risk factors and impact on long-term pancreatic function of infection following pancreas-kidney transplantation

J. M. Herrero-Martínez^{1,2}, C. Lumbreras^{1,2}, A. Manrique³, R. San-Juan^{1,2}, A. García-Reyne^{1,2}, F. López-Medrano¹, M. Lizasoain¹, B. de Dios¹, A. Andrés⁴, C. Jiménez³, E. Gutiérrez⁴, E. Moreno³ and J. M. Aguado¹

1) Infectious Diseases Unit, University Hospital 12 de Octubre, 2) Instituto de Investigación (i + 12) Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, 3) Department of Surgery and Abdominal Transplantation, University Hospital 12 de Octubre and 4) Department of Nephrology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Abstract

Limited information exists about epidemiology and risk factors of infection following pancreas-kidney transplantation and its impact on long-term pancreatic graft function. A retrospective chart review of episodes of severe infection in consecutive pancreas-kidney transplantations in a single institution was performed to assess the epidemiology, risk factors for infection and their impact on the development of pancreatic graft dysfunction. Ninety-four (81%) of 116 recipients (median follow-up of 1492 days; mean 1594) developed 248 episodes of severe infection. Bacterial infections were present in 208 episodes, with 12% of the isolates resistant to antibiotics used in prophylaxis. There were 40 episodes of fungal infection in 32 patients (28%) (mostly *Candida spp*), and CMV disease appeared in 20 patients (17%), of which 50% appeared after the third month following surgery. The multivariate analysis identified that surgical re-intervention and the use of steroid pulses were independently associated with the development of any infection. Additionally, pre-transplant evidence of peripheral artery disease, a longer cold ischaemia time and high transfusional requirements were associated with fungal infections. Cytomegalovirus (CMV) mismatch was independently related to CMV disease and female sex, and bladder drainage of the exocrine pancreas was associated with urinary tract infection. At the end of follow-up, 29 patients (25%) had developed severe pancreatic graft dysfunction, and fungal infection was independently associated with it. Our study identifies a subset of pancreas-kidney transplant recipients at a higher risk of developing severe infection. Fungal infection is an independent risk factor for the development of severe pancreatic graft dysfunction.

Keywords: Epidemiology, graft function, infection, pancreas transplantation, risk factors

Original Submission: 16 September 2012; **Revised Submission:** 29 December 2012; **Accepted:** 14 January 2013

Editor: M. Paul

Clin Microbiol Infect

Corresponding author: C. Lumbreras, Infectious Diseases Unit, Instituto de Investigación (i+12), Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain
E-mail: clumbrerasb@medynet.com

Introduction

Combined pancreas and kidney transplantation (PKT) is now considered to be an accepted therapeutic option for patients with diabetes and end-stage renal failure [1,2]. The increasing success of pancreas transplantation is the

result of better surgical techniques, immunosuppressive therapies, and the rational use of antimicrobials [3]. However, and despite such advances, infection remains a major cause of morbidity and mortality after PKT, increasing costs and having a negative impact on graft and patient survival [4–6].

In contrast to what occurs with other types of transplants, information regarding infectious complications following pancreas transplantation is scant and controversial. Most published studies have focused on specific types of infections or short-term infectious complications, but comprehensive reports involving enough recipients with an adequate follow-up are scarce [7]. As a consequence, there is not an infection-related standard of care following pancreas

transplantation, and important questions remain to be answered regarding the impact of infection on this type of transplant.

The aim of our study was to describe the epidemiology and microbiological characteristics of severe infections following PKT, as well as to analyse the risk factors associated with infection and its impact on long-term pancreatic graft function.

Material and Methods

Study population

We performed a retrospective chart review of the entire cohort of consecutive patients who underwent pancreatic transplantation in our institution from March 1995 to September 2008. We excluded patients who underwent pancreas transplantation as a part of a multivisceral transplant (with the exception of kidney transplants). All patients were followed-up to April 2010 or until they died or lost the pancreatic graft. The local ethical committee approved the study.

Variables related to donors and recipients were extensively reviewed. Recipient characteristics included: age, sex, type of diabetes, time from diabetes diagnosis, Charlson index [8], evidence of peripheral artery disease (PAD), type of pre-transplant dialysis, time on dialysis and previous transplant. Pre-transplantation variables included body mass index (BMI), biochemical and haematological data within 24 hours prior to transplant, including viral serologies, and crossmatching for HLA compatibility. Donor characteristics were also recorded, including age, sex, vasoactive drug requirements, BMI and CMV serostatus. Intraoperative factors included length of transplant surgery, cold and warm graft ischaemia time, blood product units given during surgery, and type of pancreatic exocrine drainage. Additionally, postoperative factors were analysed, including length of intensive care unit stay, vascular amine requirements, surgical re-intervention, immunosuppressive treatment, need for dialysis, acute or chronic rejection and length of hospital stay during the first hospitalization. The following outcomes were noted: duration of follow-up, pancreas graft survival, tumours and mortality at the end of follow-up. Data about microbiology, timing and site of each episode of infection were also collected.

Surgical technique

Pancreas transplantation was performed following standard techniques, as described previously [9]. Drainage of the exocrine pancreatic secretions was carried out using bladder drainage (mostly during the first years of the study) or enteric drainage.

Immunosuppression

Induction immunosuppression therapy included quadruple therapy with antithymocyte globulin (ATG) induction (1.5 mg/kg/day; range, 6–12 days), tacrolimus azathioprine or mycophenolate mofetil, and steroids. Those patients with allergic reactions to ATG received basiliximab. Acute rejection episodes were treated with steroid pulses.

Antimicrobial prophylaxis

Donor duodenal patches were irrigated with a solution including cefalotin and amphotericin B or fluconazole, as previously described [3]. All patients received perioperative antibacterial prophylaxis with vancomycin and ceftazidime for 3 days after transplantation and thereafter ciprofloxacin and fluconazole 100 mg/daily until discharge or for a maximum of 42 days [7]. Cotrimoxazole (800/160 mg) thrice weekly during the first 6 months was used in prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*. CMV prophylaxis changed over time. All patients received intravenous ganciclovir (5 mg/kg/24 IV, adjusted to renal function) while they were receiving ATG. Additionally, CMV-seropositive recipients received one of the following regimens: (i) no additional prophylaxis (from 1995 to April 1999); (ii) universal prophylaxis with oral ganciclovir or valganciclovir, adjusted to renal function for the first 12 weeks after transplantation (from May 1999 to September 2008, except from September 2002 to December 2004); or (iii) preemptive therapy (PT) guided by weekly pp65 antigenaemia (from September 2002 to December 2004). CMV-seronegative recipients who received a graft from a seropositive donor received prophylaxis with ganciclovir or valganciclovir during the first 12 weeks after transplantation [10].

Definitions

Severe infections were defined as those that needed systemic antibiotic therapy and required at least 24 hours of hospital admission. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN) criteria for infection definitions were used [11]. Asymptomatic bacteriuria and asymptomatic episodes of CMV viraemia were specifically excluded from the analysis. CMV disease required the presence of clinical symptoms with the demonstration of virus by means of virological or pathological methods [12]. A vascular surgeon, by means of Doppler studies, arteriography or computed tomography-guided angiography before transplantation, diagnosed peripheral artery disease. Severe pancreatic graft dysfunction was defined as the need for permanent insulin therapy at the end of the follow-up.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Quantitative variables were expressed as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Differences between means were analysed using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test as appropriate. Categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test. Crude and adjusted odds ratios (ORs) were calculated by logistic regression. Those variables with a statistical significance Wald *p* < 0.10 in the univariate analysis were introduced in a multivariate model. Ultimately, the selection of the final model was carried out according to the Mallows' Cp criterion and the area under the receiver operating characteristic curves (ROC AUC). An SPSS v.15.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), the script AllSetsReg Computer Program for SPSS [13] and EPIDAT v.3.0 were used for statistical analysis. Differences were considered to be significant at *p* < 0.05.

Results

Demographic and baseline characteristics

Overall, 124 pancreas transplants were performed during the study period. Eight patients were excluded from the analysis (six with multivisceral transplantation and two due to missing data). So we finally analysed 116 pancreas-kidney transplants in 111 patients (109 simultaneous kidney-pancreas transplantations, and seven pancreas transplants in patients with previous kidney transplantation). Mean/median follow-up was 1594 days (743–2213) and 1492 days, respectively. Regarding the type of exocrine drainage, 58 transplants were performed using bladder drainage while in the remaining 58 the drainage was enteric. The main characteristics of the patients are detailed in Table 1.

Incidence, microbiology and clinical characteristics of infections:

Overall, 248 infections occurred in ninety-four (81%) transplant recipients, with 44 (38% of recipients) developing recurrent infection. Recipients with recurrent infection had a longer hospital stay than patients with single infection (22 vs. 30 days; *p* < 0.001).

Incidence density, timing and source of infections are shown in Fig. 1. Overall, incidence of bacterial and fungal infections was greater during the first month, while CMV disease was more frequent between the first and the third month following transplantation. All types of infection were more frequent early after surgery, with a sharp decrease at the end of the first month following transplantation. However, there was a second

TABLE 1. Baseline characteristics and outcome of the 116 pancreas-kidney transplant recipients

| Variable | Finding |
|---|---------------|
| Age, mean years (SD) | |
| Donor | 27 ± 18 |
| Recipient | 38 ± 13 |
| Sex (male), <i>n</i> (%) | |
| Donor | 79/116 (68%) |
| Recipient | 68/116 (59%) |
| Mean pre-transplant recipient BMI, kg/m ² (SD) | 23 (4) |
| Mean pre-transplant donor BMI, kg/m ² (SD) | 23 (3) |
| Median time from diagnosis of DM, years (IQR) | 22 (18–26) |
| Median time on dialysis, months (IQR) | 19 (13–28) |
| Previous haemodialysis, <i>n</i> (%) | 72/116 (62%) |
| Previous peritoneal dialysis, <i>n</i> (%) | 41/116 (35%) |
| Pre-transplant peripheral artery disease, <i>n</i> (%) | 10/116 (9%) |
| CMV IgG + donor, <i>n</i> (%) | 111/116 (96%) |
| CMV IgG + recipient, <i>n</i> (%) | 79/116 (68%) |
| CMV mismatch (D+/R–), <i>n</i> (%) | 30/116 (26%) |
| EBV mismatch (D+/R–), <i>n</i> (%) | 2/116 (1.7%) |
| Mean basal albumin, g/dl (SD) | 4 (0.6) |
| Mean basal leucocytes, No./μl (SD) | 7424 (1908) |
| Type of exocrine drainage, <i>n</i> (%) | |
| Enteric | 58/116 (50%) |
| Bladder | 58/116 (50%) |
| Mean cold ischaemia time, min (SD) | 811 ± 134 |
| Induction immunosuppressive therapy, <i>n</i> (%) | |
| Antithymocyte globulin | 108/116 (93%) |
| Maintenance immunosuppressive therapy, <i>n</i> (%) | |
| FK+AZA+ST | 56/116 (48%) |
| FK+MMF+ST | 60/116 (52%) |
| Steroid pulses, <i>n</i> (%) | 26/116 (22%) |
| Post-transplant dialysis, <i>n</i> (%) | 21/116 (18%) |
| Re-intervention, <i>n</i> (%) | 43/116 (37%) |
| Allograft thrombosis, <i>n</i> (%) | 25/116 (22%) |
| Median length of first hospitalization, days (IQR) | 25 (19–36) |
| Pancreas allograft chronic dysfunction, <i>n</i> (%) | 29/116 (25%) |
| Global mortality, <i>n</i> (%) | 6/116 (5%) |
| Infection-related mortality | 3/116 (3%) |

AZA, azathioprine; BMI, body mass index; CMV, cytomegalovirus; D+/R–, seropositive donor/seronegative recipient; FK, tacrolimus; IQR, interquartile range; min, minutes; MMF, mycophenolate; *n*, number; SD, standard deviation; ST, steroids.

Data are No./number tested (%) of patients, unless otherwise indicated.

peak of urinary tract infections (UTIs) in the period from the third to the sixth month after surgery.

Microbiological findings are shown in Table 2. Bacteria accounted for 208 episodes of infection. Urinary tract infection was the most common type of bacterial infection, appearing in 42% of the patients, followed by surgical site infection, which occurred in 38% of the recipients, and catheter-related bloodstream infections, which accounted for 27 episodes of bacterial infection. Polymicrobial infections occurred in 39 cases, mostly (35/39) related to surgical site infection. Resistance to prophylactic antibiotics was present in 12% of bacterial isolates. Sixteen episodes of *C. difficile*-associated diarrhoea were found in 15 patients (13%). Additionally, there were two cases of tuberculosis.

Forty episodes of fungal infections occurred in 32 patients (28%). *Candida* was isolated in 37 episodes, while *Aspergillus* occurred in two and *Mucor* occurred in the remaining episode. Surgical site infection was the most common type of fungal infection (31 episodes) caused by *Candida* (30) and *Aspergillus* (1), followed by urinary tract infection (4 episodes) caused by *Candida*, three catheter-related candidaemia and two cases of

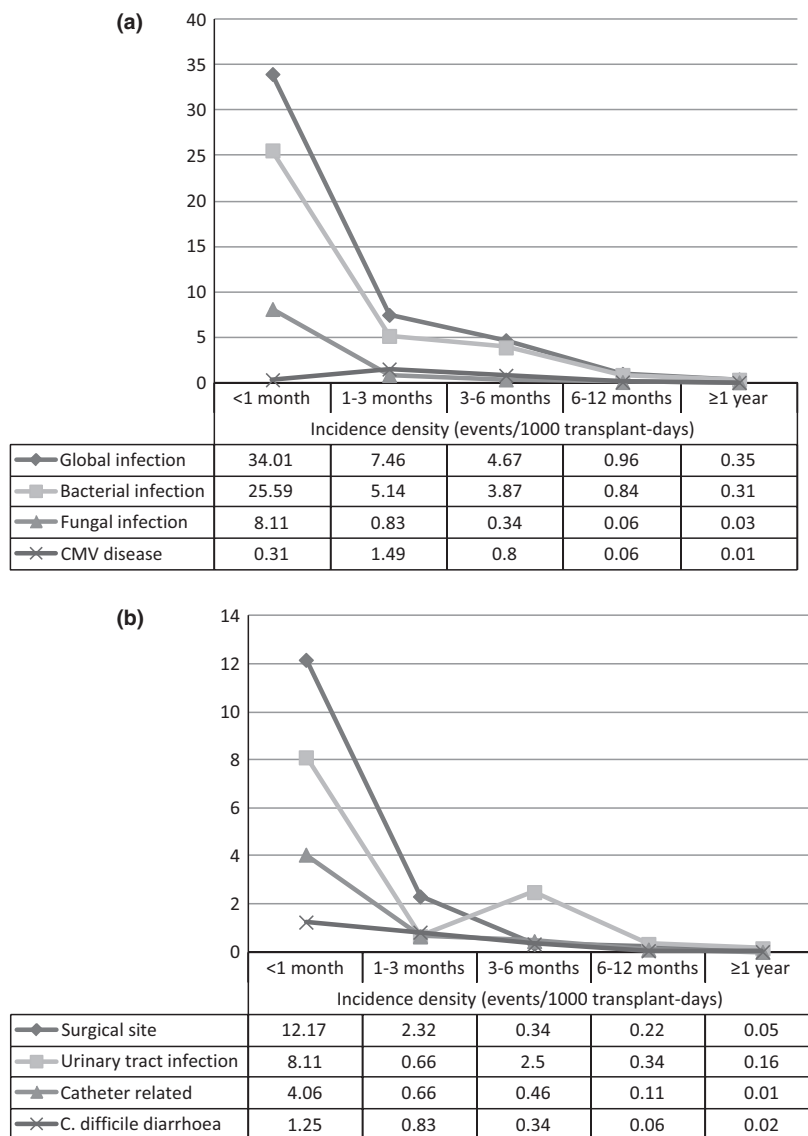


FIG. 1. Timing and incidence density curves of severe infections following pancreas-kidney transplantation. (a) Major type of infectious complications. (b) Source of infectious complications.

pulmonary fungal infection (*Aspergillus* and *Mucor* one case each). In all cases of *Candida*-related surgical site infection, fungi were isolated together with bacteria as a part of polymicrobial flora. Ten episodes of *Candida* infection (27%) were caused by *C. krusei* or *C. glabrata*. No episode of *P. jirovecii* pneumonia occurred during the follow-up.

CMV disease was diagnosed in 20 patients (17%). Primary CMV disease occurred in 8/30 (27%) while 12 episodes of CMV disease occurred among 79 seropositive recipients (15%). Visceral CMV disease appeared in 11/20, and viral syndrome in nine patients. No case of Epstein-Barr-related post-transplant lymphoproliferative disorder was recorded and no case of non-CMV viral infection required hospitalization.

Risk factors for infection

In Table 3 we show the results of the univariate and multivariate analysis of risk factors associated with the development of the different types of infection following pancreas transplantation. The multivariate analysis identified that surgical re-intervention and the use of steroid pulses were associated with the development of infection. Additionally, pre-transplant evidence of peripheral artery disease (PAD), a longer cold ischaemia time and high transfusional requirements were associated with the development of fungal infection. Cytomegalovirus mismatch (donor seropositive/recipient seronegative) was independently related to CMV disease and female sex and bladder drainage of the exocrine pancreas were associated with urinary tract infection.

TABLE 2. Microbiology of severe infections following pancreas-kidney transplantation

| Isolated microorganisms | Global (n = 269) | | SSI (n = 109) | | UTI (n = 83) | | CRBSI (n = 27) | |
|--|------------------|-----------------|-----------------|----|--------------|----|----------------|----|
| | n= | % | n= | % | n= | % | n | % |
| Gram-positive bacteria | 93 | 35 | 36 | 33 | 24 | 29 | 23 | 85 |
| Negative-coagulase | 33 | 35 ^a | 15 | 42 | | | 16 | 59 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 9 | 10 ^a | 3 | 8 | | | 4 | 15 |
| <i>Enterococcus sp.</i> | 44 | 47 ^a | 18 | 50 | 22 | 92 | 3 | 11 |
| Enterobacteriaceae | 94 | 35 | 37 ^b | 34 | 48 | 58 | 1 | 4 |
| ESBL-producing Enterobacteriaceae | 10 | 11 ^a | | | | | | |
| NFGNB | 9 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 0 | 0 |
| <i>Candida sp.</i> | 40 | 15 | 32 | 29 | 5 | 6 | 3 | 11 |
| <i>C. glabrata</i> or <i>C. krusei</i> | 10 | 25 ^a | | | | | | |
| <i>Aspergillus sp.</i> | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| <i>Mucor sp.</i> | 1 | 1 | | | | | | |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 2 | 1 | | | | | | |
| Culture negative | 13 ^c | | 5 | | 0 | | 0 | |

ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; CRBSI, catheter-related bloodstream infection; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NFGNB, non-fermenting gram-negative bacilli; SSI, surgical site infection; UTI, urinary tract infection.

Data are expressed in number of episodes (n) and percentage of total isolates (%).

^aRelative frequencies for species and drug-resistant pathogens refer to total isolates in their category.

^bIncludes anaerobes (15 *Bacteroides sp.*).

^cThere were eight culture-negative respiratory infections.

TABLE 3. Risk factor analysis by type of infectious complication

| | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | | |
|--|---------------------|-------------|-------|-----------------------|-------------|-------|
| | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p |
| Any infection | | | | | | |
| Surgical intervention | 3.2 | 1.1–10.2 | 0.045 | 3.1 | 1.1–8.6 | 0.027 |
| Steroid pulses | 7.2 | 0.9–56.4 | 0.060 | 5.4 | 1.2–25.1 | 0.030 |
| Pre-transplant haemodialysis | 2.0 | 0.8–5.2 | 0.139 | | | – |
| Fungal infection | | | | | | |
| Peripheral artery disease | 2.4 | 0.7–8.8 | 0.093 | 6.3 | 1.2–33.1 | 0.029 |
| CIT (per minute) ^a | 1.007 | 1.003–1.011 | 0.001 | 1.005 | 1.001–1.009 | 0.026 |
| Transfusion requirement | 3.1 | 1.3–7.4 | 0.011 | 3.5 | 1.2–9.9 | 0.017 |
| Surgical re-intervention | 2.6 | 1.2–5.9 | 0.020 | | | – |
| Azathioprine use | 3.0 | 1.3–6.8 | 0.009 | | | – |
| Steroid pulses | 2.4 | 0.96–5.8 | 0.062 | 4.2 | 1.4–12.6 | 0.010 |
| CMV disease | | | | | | |
| CMV mismatch (D+/R–) | 2.2 | 0.8–6.2 | 0.118 | 4.0 | 1.2–13.5 | 0.025 |
| Preemptive therapy [‡] | 1.7 | 0.5–5.9 | 0.421 | | | – |
| No additional prophylaxis ^b | 3.6 | 0.8–16.7 | 0.108 | | | – |
| Acute rejection | 5.4 | 1.9–15.2 | 0.001 | | | – |
| Steroid pulses | 5.0 | 1.8–14.0 | 0.002 | 5.9 | 1.9–18.0 | 0.002 |
| SSI | | | | | | |
| Peripheral artery disease | 7.4 | 1.5–36.9 | 0.014 | 8.9 | 1.7–47.5 | 0.010 |
| Thrombosis | 2.3 | 0.9–5.6 | 0.084 | 1.4 | 0.5–3.7 | 0.542 |
| Surgical re-intervention | 3.7 | 1.7–8.3 | 0.001 | 4.1 | 1.7–9.8 | 0.001 |
| Azathioprine use | 2.5 | 1.1–5.8 | 0.034 | 1.2 | 0.5–2.8 | 0.661 |
| UTI | | | | | | |
| Sex (male) | 0.4 | 0.2–0.9 | 0.021 | 0.4 | 0.2–0.9 | 0.033 |
| Enteric drainage | 0.3 | 0.1–0.7 | 0.006 | 0.4 | 0.2–0.9 | 0.034 |
| Acute rejection | 3.0 | 1.2–7.5 | 0.021 | | | – |
| Steroid pulses | 2.6 | 1.1–6.4 | 0.036 | 2.8 | 1.1–7.1 | 0.033 |

CIT, cold ischaemia time; CMV, cytomegalovirus; SSI, surgical site infection; UTI, urinary tract infection.

^aEqual to crude OR 1.5 (95% CI, 1.2–1.9) per each hour. Adjusted OR 1.3 (95% CI, 1.1–1.7) per each hour. D+/R– = pre-transplant donor seropositive, recipient seronegative to CMV.

^bVersus continuous prophylaxis (12 weeks post-transplant).

Overall, exocrine bladder drainage was associated with a higher incidence of infection than enteric drainage (incidence density 1.3 vs 0.95/1000 transplant days; *p* 0.027) due to a significantly higher incidence of urinary tract infections (0.61 vs 0.28/1000 transplant days; *p* 0.001), while the incidence of surgical site infection was similar.

Impact of infection on long-term pancreatic function and mortality

At the end of follow-up, 29 patients (25%) had developed severe pancreatic graft dysfunction. As is shown in Table 4, fungal infection, acute rejection and graft thrombosis were independently associated with severe graft dysfunction.

TABLE 4. Impact of infection on long-term pancreatic function

| Risk factors | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | | |
|-------------------------|---------------------|----------|--------|-----------------------|----------|--------|
| | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p |
| Any infection | 2.4 | 0.7–8.9 | 0.182 | | | |
| Surgical site infection | 3.8 | 1.6–9.3 | 0.003 | | | |
| Urinary tract infection | 1.0 | 0.4–2.2 | 0.914 | | | |
| Fungal infection | 4.4 | 1.8–10.9 | 0.001 | 8.4 | 1.9–37.0 | 0.005 |
| CMV disease | 1.4 | 0.5–3.9 | 0.571 | | | |
| Recipient BMI | 1.0 | 0.9–1.1 | 0.464 | | | |
| Donor age | 1.1 | 0.99–1.1 | 0.138 | | | |
| CMV mismatch (D+/R–) | 1.4 | 0.6–3.6 | 0.464 | | | |
| HCV infection | 1.6 | 0.3–1.9 | 0.601 | | | |
| Acute rejection | 3.2 | 1.2–8.2 | 0.016 | 15.6 | 2.8–86.9 | 0.002 |
| Mycophenolate use | 0.6 | 0.2–1.3 | 0.201 | | | |
| Allograft thrombosis | 24.7 | 8.0–76.4 | 0.0005 | 142 | 21.3–955 | 0.0005 |

BMI, body mass index; CMV, cytomegalovirus; HCV, hepatitis C virus; D+/R–, pre-transplant donor seropositive/recipient seronegative to CMV.

Six patients (5.1%) died, three of them due to infection (*Pseudomonas pneumonia*, *Aspergillus* necrotizing pancreatitis and *Enterobacter cloacae* and *Candida glabrata* surgical site infection).

Discussion

Our data show that infections are an important cause of morbidity and the first cause of mortality following pancreas transplantation. Eighty per cent of our recipients experienced at least one episode of severe infection. The reported incidence of infection following pancreas transplantation ranges from 7% up to 95% [14–18]. Our data are supported by a comprehensive analysis of all types of infection, with clear and widely accepted surveillance definitions, and a long-term follow-up. Actually, Rostambeigi *et al.* [7] reported a 63% incidence of severe infections, but they excluded all infections that occurred during the first hospitalization unless they prolonged the initial stay for more than 2 weeks.

As expected, bacterial microorganisms were the most common pathogens causing severe infection after PKT. Overall, surgical site infection was the most frequent type of bacterial infection in the first 3 months after transplantation, followed by urinary tract infection and catheter-related bacteraemia. It is noteworthy that urinary tract infection was the predominant type of infection from the third month after transplant, mostly in patients in whom the exocrine drainage was performed using the bladder.

Fungal and CMV disease accounted for a significant part of severe infections in this type of transplant. Fungal infection (mainly *Candida*) occurred in 28% of our patients even with the universal use of low-dose fluconazole prophylaxis during the first weeks after surgery. *Candida* surgical site infection was the most frequent type of fungal infection in this population, but in

all cases *Candida* was isolated together with bacteria as a part of polymicrobial infection. Although the pathogenic role of *Candida* in that setting could be controversial, there is no doubt that most clinicians would agree to administer systemic antifungal therapy upon the isolation of *Candida* in a clinical sample in this type of patients. Moreover, fungal infection was associated with graft dysfunction in the long-term follow-up, and roughly one-quarter of the *Candida* infection episodes were caused by *C. glabrata* or *C. krusei*. Further studies should be undertaken to establish whether the use of higher doses of fluconazole or the administration of another type of antifungal prophylactic agent such as other triazoles or echinocandins might provide a better prevention of fungal infections after pancreas transplantation.

Seventeen per cent of the recipients developed CMV disease. This relatively high incidence of infection was probably related to the use of ATG induction therapy. Actually, we have previously shown that universal prophylaxis, but not preemptive therapy, which was used during part of the study period, is associated with a lower incidence of CMV disease in this type of patient [10], and this recommendation is now widely supported [19–21].

There is still some controversy about the influence of the type of drainage on the development of infections after PKT [9,22,23], as well as the role of pre-transplant peritoneal dialysis as a risk factor for intra-abdominal infections [22,24,25]. Our study confirms that bladder drainage was associated with a higher incidence of severe infection in comparison with enteric drainage. In contrast, pre-transplant use of peritoneal dialysis was not associated with an increased risk of infection [7]. This is an important finding as this type of dialysis is often used in diabetic patients.

Duration of transplantation surgery was not associated with a significantly higher risk of infection, but the multivariate analysis identified the need for surgical re-intervention as an important risk factor for developing infections, suggesting that, as occurs in other transplant patients, total surgical time may play an important role in the appearance of post-transplant infections. Additionally, patients who receive steroid pulses, those who have pre-transplant evidence of PAD, or CMV-seronegative recipients who receive a graft from a seropositive donor, form a subgroup of PKT recipients with a higher risk of developing severe infections after surgery and may need additional prophylactic measures.

Nonetheless, there are some drawbacks to our study. This is a retrospective study and some facts that may influence the appearance of infections may have changed during the study period, including a possible 'learning curve' effect in the transplantation team and the impact of the type of exocrine drainage, as bladder drainage was more often

used at the beginning of the study period. However, we must point out that the basic composition of the surgical and infectious disease teams and immunosuppressive and antimicrobial therapy (with the exception of CMV prophylaxis) have not been modified during the study period. On the other hand, the design of the study makes it difficult to prove causality for some of the factors influencing long-term pancreatic function.

In summary, severe infection is a major complication after pancreas transplantation, with significant effects in the short and long-term follow-up. Our study identifies a subset of patients with a significantly higher risk of developing severe infections, and for whom standard preventive measures were insufficient. Prospective studies specifically carried out in this high-risk population may clarify how to better prevent infections, resulting in improved outcomes after PKT.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the statistical support of David Lora of the Investigation in Clinical Epidemiology Department, Instituto de Investigación 12 de Octubre, and Mr Martin J. Smyth BA for this help in revising the English.

Funding Sources

This work was supported by Fundación Mutua Madrileña (JMHH and FLM) and the Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) (JMHH).

Author Contributions

JMHH participated in study design, undertook most data collection, performed the statistical analysis and prepared the draft of the manuscript. CL conceived the study, participated in the design and coordination, revised the draft of the manuscript and contributed to patient management. AM and RS participated in study design, data collection, statistical analysis and patient management. AGR, FLM, ML, B de D, AA, CJ, EG, EM and JMA contributed to study design and patient management and were involved in the revision of the final version of the manuscript.

Transparency Declaration

The authors have no conflicts of interest to declare. This study was partially presented at the 51st Annual Interscience

Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA, 17–20 September 2011 (oral communication K-540 and poster K-869).

References

1. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009; 23: 1808–1817.
2. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 93–101.
3. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463–501.
4. Demartines N, Schiesser M, Clavien PA. An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation alone. *Am J Transplant* 2005; 5: 2688–2697.
5. Bindi ML, Biancifiore G, Meacci L et al. Early morbidity after pancreas transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 1356–1360.
6. Bassetti M, Salvalaggio PR, Topal J et al. Incidence, timing and site of infections among pancreas transplant recipients. *J Hosp Infect* 2004; 56: 184–190.
7. Rostambeigi N, Kudva YC, John S et al. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 1126–1133.
8. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 136–142.
9. Jimenez-Romero C, Manrique A, Meneu JC et al. Comparative study of bladder versus enteric drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2466–2468.
10. Lopez-Medrano F, Rueda B, Lizarosain M et al. Preemptive therapy is not adequate for prevention of cytomegalovirus disease in pancreas-kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 400–404.
11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309–332.
12. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094–1097.
13. Domenech J, Navarro J. *Script AllSetsReg for SPSS Statistics. Best Subset of variables for a Regression (Linear, Logistic, Cox) [computer program]. V2011.02.04*. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011. Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
14. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992; 127: 38–47; discussion -8.
15. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 514–520.
16. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3560–3563.
17. Linhares MM, Gonzalez AM, Trivino T et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects. *Transplant Proc* 2004; 36: 980–981.
18. Fontana I, Bertocchi M, Diviacco P et al. Infections after simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2009; 41: 1333–1335.

19. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM *et al.* International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779–795.
20. Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ *et al.* GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 735–758.
21. Parsaik AK, Bhalla T, Dong M *et al.* Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 1044–1050.
22. Padillo-Ruiz J, Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares C, Ruiz-Rabelo J, Navarro MD, Regueiro JC. Impact of peritoneal dialysis versus hemodialysis on incidence of intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplant. *World J Surg* 2010; 34: 1684–1688.
23. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. Does surgical technique influence outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation? *Transplant Proc* 2004; 36: 1076–1077.
24. Kim RD, Oreopoulos DG, Qiu K *et al.* Impact of mode of dialysis on intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 339–343.
25. Douzdjian V, Gugliuzza KK. Wound complications after simultaneous pancreas-kidney transplants: midline versus transverse incision. *Transplant Proc* 1995; 27: 3130–3132.